

UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1965

T H È S E

N° 23

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jacques SOUTY

né le 8 Octobre 1933 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 14 Juin 1965

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'EQUILIBRE GLYCEMIQUE

PAR LES TESTS D'HYPOGLYCEMIE PROVOQUEE.

Président : M. BERNARD - GRIFFITHS, Professeur

Membres du Jury : MM. BAUDON et POROT, Professeurs
M. CHAMPEIX, Professeur Agrégé



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1965

T H È S E

N° —

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jacques SOUTY

né le 8 Octobre 1933 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 14 Juin 1965

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'EQUILIBRE GLYCEMIQUE

PAR LES TESTS D'HYPOGLYCEMIE PROVOQUEE.

Président : M. BERNARD - GRIFFITHS, Professeur

Membres du Jury : MM. BAUDON et POROT, Professeurs
M. CHAMPEIX, Professeur Agrégé



Doyen : R. CUVELIER - Directeur Honoraire : M. MERLE
(Mme BLANQUET,
Assesseur : M. COULET - Professeurs Honoraires (MM. BUREAU,
(Fournier,
(GAUTHIER.

I - Professeurs titulaires

MM. BARRIER	- Clinique chirurgicale A
BAUDON	- Clinique obstétricale
BERGERON	- Pathologie médicale
BERNARD-GRIFFITHS	- Clinique médicale A
COULET	- Botanique et Microbiologie
CUVELIER	- Hydrologie et climatologie
DASTUGUE	- Chimie biologique et pharmacodynamie
DAUPHIN	- Chimie pharmaceutique et toxicologie
FEBVRE	- Pharmacie Galénique
GRAS	- Thérapeutique
JACQUEMET	- Technique chirurgicale
LATAIX	- Pathologie chirurgicale
MEYNIEL	- Biophysique médicale
MOLINA	- Clinique pneumo-phtisiologique
PETIT	- Médecine légale et médecine sociale
POURRAT	- Matière médicale
ROUHER	- Clinique ophtalmologique
TERRASSE	- Clinique médicale B
THIEBLOT	- Physiologie
TRONCHE	- Pharmacie chimique
TURNICHINI	- Histologie et embryologie
VAURS	- Bactériologie et hygiène
WILLEMIN-CLOG	- Clinique médicale infantile
VIALLET	- Professeur à titre personnel

II - Professeurs sans chaire

MM. BASTIDE	- Sciences naturelles
DUCHENE-MARULLAZ	- Physiologie
GERMAIN	- Clinique chirurgicale B
POROT	- Neurologie et psychiatrie

III - Maîtres de Conférences agrégés

MM. ALFIERI	- Physique médicale
BERGER	- Chimie analytique
BOSSY	- Anatomie
Mle CHATONIER	- Chimie minérale et minéralogie
M. CLUZEL	- Bactériologie

III - Maîtres de Conférences agrégés (suite).

MM.....	- Biochimie médicale
MM. DELAGE	- Anatomie pathologique
Mmes GAILLARD	- Physique pharmaceutique
MOINADE	- Médecine générale et thérapeutique
MM. PIGNIDE	- Médecine générale
VENRIES DE LAGUILLAUMIE	- Anatomie pathologique

IV - Agrégés

MM. CHAMPEIX	- Médecine légale et Médecine du travail.
FOURIER	- Orthopédie
HOUDARD	- Chirurgie générale
JALLUT	- Médecine générale
JANNY	- Neuro-chirurgie
MENUT	- Pédiatrie et puériculture
MERCIER	- Chirurgie générale
Mlle RAMPON	- Médecine générale
MM. RENARD	- Pneumo-phtisiologie
TOURNILHAC	- Neurologie et psychiatrie

Secrétaire Principal : M. BERTHON

Bibliothécaire Universitaire : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner, ni approbation ni improbation. (Délibération en date du 6 juin 1956).

A mes Parents,

A ma Femme,

A Claire, Laurent et Jean - Luc.

A mes Beaux - Parents,

A tous les miens.

Avec toute mon affection.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur BERNARD - GRIFFITHS

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier des Palmes Académiques.

Nous lui exprimons très respectueusement notre profonde gratitude pour l'enseignement qu'il nous a prodigué lors de notre Externat dans son Service, l'intérêt qu'il nous a toujours témoigné, et le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider notre jury de thèse.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur BAUDON

Professeur de Clinique Obstétricale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Santé Publique
Chevalier des Palmes Académiques

Il nous a accueilli dans son Service comme Interne. Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre respectueuse reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a dispensé et l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger notre travail.

Monsieur le Professeur POROT

Professeur de Neuro - Psychiatrie
Médecin des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

Nous avons, comme Interne de son Service, bénéficié de son enseignement et de ses bienveillants conseils. Nous sommes très sensibles à l'honneur qu'il nous fait en acceptant de siéger à notre jury de thèse, et nous le remercions très respectueusement.

Monsieur le Professeur Agrégé CHAMPEIX

Agrégé de Médecine Légale et Médecine du Travail
Chevalier des Palmes Académiques

Nous le remercions très respectueusement de la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée, de ses précieux conseils dans l'étude de la Médecine du Travail, et de l'honneur qu'il nous fait en voulant bien juger notre thèse.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur POMME

Ancien Professeur de Clinique Neurologique et Psychiatrique
Professeur Agrégé du Val - de - Grâce

Monsieur le Professeur WILLEMIN - CLOG

Professeur de Clinique Médicale Infantile

Monsieur le Professeur ROUHER

Professeur de Clinique Ophtalmologique
Ophtalmologiste des Hôpitaux

Monsieur le Professeur TERRASSE

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur GRAS

Professeur de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur GRIVEAUD

Médecin Dermatologue Honoraire des Hôpitaux

Monsieur le Docteur ACHARD

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur MATHIEU

Chirurgien Honoraire des Hôpitaux

Monsieur le Docteur PLANCHE

Médecin des Hôpitaux

Qu'ils veuillent trouver ici l'expression de
notre profond respect et de notre reconnaissance.

Monsieur le Docteur BELIN

Médecin des Hôpitaux

Il nous a inspiré le sujet de notre travail et nous a fait bénéficier des très nombreuses observations prises sous sa responsabilité.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance pour la bienveillance qu'il nous a témoignée.

A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDE
DANS LA REALISATION DE CE TRAVAIL

avec mes sincères remerciements

A TOUS MES AMIS

A TOUS MES CAMARADES D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

INTRODUCTION

INTRODUCTION

On connaît l'importance physiologique d'une glycémie stable, pour que la cellule puisse utiliser au mieux l'énergie apportée par le glucose. Pour maintenir cette glycémie à un taux constant, l'organisme va devoir s'adapter continuellement aux multiples mouvements du glucose. Cette adaptation, à laquelle participent de nombreux mécanismes, réalisera un équilibre glycémique particulièrement remarquable. Toute altération de l'un des processus de régulation risque de perturber cet équilibre et d'entraîner des manifestations pathologiques de type hyperglycémique ou hypoglycémique, nécessitant alors souvent une thérapeutique diététique et médicamenteuse.

Le diagnostic de ces états pathologiques est parfois aisé, comme c'est le cas d'un diabète avec ses manifestations cliniques et biologiques évocatrices. Mais dans bon nombre de troubles de la régulation glycémique il sera intéressant, parfois même nécessaire, d'étayer un diagnostic clinique par les arguments d'une exploration biologique, que réalisent, entre autres, des tests dynamiques.

Ce sont deux de ces tests d'exploration glycémique que nous avons voulu étudier (hypoglycémie provoquée par sulfamide et par insuline), et dont nous exposerons la technique et les résultats observés. Nous avons pratiqué ces tests chez 52 sujets, dont un petit nombre de témoins et la plupart présentant des manifestations cliniques évoquant un trouble possible de la glyco-régulation : hypoglycémie, pré-diabète, obésité, ou endocrinopathie.

Mais avant d'exposer le résultat de nos investigations, nous avons voulu, d'une part faire un rappel physiologique de la régulation de la glycémie, d'autre part situer les tests pratiqués, par rapport aux différents procédés d'exploration de l'équilibre glycémique.

Nous allons donc, dans un premier chapitre, étudier les différents mécanismes utilisés par l'organisme pour s'adapter, de façon continue et précise, aux mouvements du glucose, et maintenir ainsi l'équilibre remarquable de la glycémie.

REGULATION DE LA GLYCEMIE

L'énergie est absolument indispensable à la vie, aussi bien au niveau de la cellule qu'à celui de l'organisme dans son ensemble. Un des éléments énergétiques fondamental chez l'homme est le glucose, et c'est même " L'aliment " énergétique de la cellule nerveuse (comme le prouve la souffrance élective du cerveau lors de l'hypoglycémie).

Le glucose va devoir être toujours en mouvement, du fait de son rôle dans le métabolisme cellulaire, de son apport important par l'alimentation, du pouvoir de l'organisme d'en faire la synthèse et de le stocker provisoirement sous une forme condensée pour le libérer au fur et à mesure des besoins. Il est évident qu'un équilibre dynamique des mouvements du glucose devra être réalisé, et que l'adaptation de cet équilibre devra être particulièrement précise pour que la glycémie reste constante.

En effet, chez l'homme normal, la glycémie, c'est-à-dire le taux de glucose libre dans le sang est remarquable par sa fixité. Si l'on excepte la période d'absorption digestive, la glycémie se maintient constamment autour de 1 gramme de glucose par litre de sang. On admet comme normales les valeurs extrêmes de 0,70 g/l et de 1,20 g/l - Au dessus de 0,7 on est en présence d'un hypoglycémie, au dessus de 1,2 on parle d'hyperglycémie.

Pour maintenir la glycémie à ce taux pratiquement constant, quels sont les mécanismes auxquels l'organisme fait appel ?

Schématiquement, nous allons envisager trois ordres de régulation :

- un système d'auto-régulation physico-chimique, avec une plaque tournante d'importance capitale = le foie.
- un système de régulation endocrinien, mettant en présence des facteurs hormonaux antagonistes dont le jeu réciproque permettra une fine adaptation.
- enfin un mécanisme nerveux de contrôle, qui augmente la rapidité et la précision de la régulation glycémique.

I - SYSTEME PHYSICO-CHIMIQUE.

C'est le mécanisme glyco-régulateur de base, qui peut agir
./...

de façon autonome dans les conditions banales de la vie, comme l'ont montré les physiologistes (chien de Houssay pancréatectomisé et hypophysectomisé), mais auquel manque la souplesse d'adaptation lorsque surviennent des variations métaboliques brutales (telles que celles résultant du travail musculaire ou de l'ingestion d'une quantité importante de glucides).

En gros, ce système physico-chimique a pour rôle d'équilibrer l'entrée et la sortie du glucose dans le sang, équilibre réalisé entre deux phénomènes :

- Soustraction de glucose au sang circulant, ce qui va diminuer le taux de glycémie.
- Restitution à la masse sanguine de glucose en quantité équivalente à celle qui lui est continuellement soustraite.

Les phénomènes de soustraction de glucose sont réalisés :

- par " l'utilisation périphérique ", c'est - à - dire la fourniture à toutes les cellules de glucose, qui, suivant les besoins locaux, sera immédiatement brûlé, transformé en glycogène musculaire, voire transformé en graisse.

Cette utilisation périphérique augmente lorsque la glycémie tend à s'élever, selon la loi d'action de masses.

- au cours de l'hyperglycémie post-prandiale, lors de la traversée hépatique, avec formation de réserves glycogéniques et éventuellement de lipides. Le foie amortit ainsi les à-coups digestifs.
- lors de la filtration glomérulaire rénale. Mais, à l'état physiologique, ce glucose sera réabsorbé par le tube rénal.

La restitution de glucose à la masse sanguine va être effectuée :

- par l'absorption alimentaire intestinale, entraînant une hyperglycémie post-prandiale.

Durant cette phase digestive, le glucose sera pour une petite part utilisé pour les besoins énergétiques, mais surtout il sera stocké par les tissus périphériques et par le foie sous forme de réserves glycogéniques et adipeuses.

- mais c'est essentiellement le foie qui va pourvoir à la recharge glycémique dans l'intervalle des repas, par 2 mécanismes principaux : la glycogénolyse et la néoglycogénèse.

- GLYCOGENOLYSE : c'est la formation de glucose libre à partir des réserves de glycogène du foie.

Ce mécanisme entre très vite en jeu, mais est rapidement épuisé du fait de la quantité limitée de glycogène hépatique.

- c'est donc la NEO-GLYCOGENESE qui va fournir la plus grande partie du glucose nécessaire, glucose formé à partir d'éléments non glucidiques (acides aminés glycoformateurs et glycérol des graisses) provenant des réserves périphériques.

Le foie a donc un rôle essentiel dans la régulation glycémique, comme l'ont démontré expérimentalement les hépatectomies qui entraînent la mort de l'animal en quelques heures, par hypoglycémie.

Le foie répond à l'hyperglycémie par une mise en réserve du glucose sous forme de glycogène. Il répond à l'hypoglycémie par une libération de glucose par glycogénolyse et néoglycogénèse.

Le tissu hépatique possède en effet un système enzymatique permettant la réaction réversible suivante :

glucose $\rightleftharpoons$ glucose 6 phosphate $\rightleftharpoons$ glucose 1 phosphate $\rightleftharpoons$ glycogène

Cette réaction est propre au foie alors que le glycogène musculaire devra pour libérer du glucose passer par un stade hépatique :

glycogène musculaire $\rightarrow$ Acide lactique $\rightarrow$ glycogène hépatique $\rightarrow$ glucose

En plus de cette auto-régulation chimique, la constance de la glycémie est favorisée par l'équilibre osmotique du glucose sanguin avec le glucose des liquides interstitiels.

Le glucose étant une molécule très diffusible et " l'espace lacunaire " ayant un volume 3 fois plus grand que le volume plasmatique, un supplément de glucose dans le sang se répartira dans l'ensemble des liquides interstitiels, et la glycémie se normalisera.

Au total, ce mécanisme physico-chimique d'équilibre glycémique est d'une efficacité incontestable, mais la régulation qu'il assure est lente et n'a pas la souplesse d'adaptation que requiert une variation brusque de la glycémie. Cet inconvénient est heureusement corrigé par le système neuro-endocrinien. Le système nerveux ne semble pas agir directement sur les réactions enzymatiques de la glyco-régulation, mais par l'intermédiaire du système hormonal que nous allons maintenant étudier.

II - REGULATION ENDOCRINIENNE DE L'EQUILIBRE GLYCEMIQUE

Le rôle des hormones intervenant dans la régulation glycémique est de favoriser ou d'inhiber les réactions tissulaires que nous venons d'étudier.

Deux systèmes endocriniens se trouvent en concurrence :

- un système hypoglycémiant représenté par l'insuline pancréatique
- un système hyperglycémiant dans lequel interviennent de nombreuses glandes endocrines.

LE FACTEUR HYPOGLYCEMIANT est représenté par l'Insuline

Le pancréas, grâce aux cellules bêta des îlots de Langerhans, synthétise l'insuline à partir des Acides Aminés sanguins.

L'insuline a un rôle primordial dans l'équilibre glycémique car c'est la seule hormone qui soit hypoglycémiante.

Elle agit principalement sur le métabolisme glucidique, et tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître à l'Insuline 2 points d'impact principaux :

- 1 - Une action périphérique : l'insuline favorise l'utilisation cellulaire du glucose. Deux mécanismes de cette action sont envisagés :
 - pour CORI : l'insuline favorise la transformation du glucose en glucose 6 - phosphate en s'opposant à l'action inhibante sur l'hexokinase d'une hormone anté-hypophysaire.
 - pour LEVINE et GOLDSTEIN et pour de nombreux auteurs : l'insuline facilite cette utilisation cellulaire en augmentant la perméabilité de la cellule au glucose grâce à sa fixation sur la membrane cellulaire.

Ainsi les tissus peuvent utiliser normalement le glucose avec une glycémie normale. En l'absence d'insuline, l'organisme utilise l'hyperglycémie pour essayer de forcer l'entrée, dans la cellule, du glucose (hypertension extra cellulaire de glucose, à la longue épuisante pour l'organisme).

- 2 - Action hépatique de l'insuline : l'insuline diminue le débit hépatique du glucose et favorise la glycogénoformation. Ces faits sont bien établis, mais le mécanisme de cette

action hépatique n'est pas encore précisé de façon certaine.

Au total, par ces différentes actions, l'insuline intervient efficacement pour faire baisser le glucose sanguin, en favorisant la formation de glycogène, en ralentissant la néoglycogénèse, en augmentant la pénétration cellulaire du glucose et en accélérant la dégradation de ce glucose.

L'insulino-sécrétion par le pancréas est nécessaire pour que la régulation glycémique s'effectue normalement. Il faut souligner ici un fait important :

- Ce sont les variations de la glycémie qui permettent au pancréas de régler automatiquement son insulino-sécrétion:

l'hyperglycémie déclenche la sécrétion d'insuline

l'hypoglycémie inhibe cette sécrétion.

- Rappelons que l'insuline a une durée d'action courte (environ 30 minutes) et qu'elle est très vite détruite dans l'organisme par les anti - insulines (anticorps plasmatiques et insulinase hépatique). Elle devra donc être constamment remplacée. Chez l'adulte, la sécrétion d'insuline est de 1 unité par kilogramme et par 24 heures, en moyenne.

- En pathologie, l'insulino - sécrétion pourra être :

- soit déficiente : c'est en général le cas du diabète sucré en tenant compte, toutefois, que dans certains diabètes l'insuline est secrétée en quantité normale mais va être inhibée par certains facteurs plasmatiques.

- soit excessive, entraînant une utilisation cellulaire accrue et exagérée du glucose. C'est le cas de l'hyper insulinisme, qu'il soit organique ou fonctionnel.

LES FACTEURS ENDOCRINIENS HYPERGLYCEMIANTS

Ils constituent un ensemble hyperglycémiant imposant en face de l'unique facteur hypoglycémiant : cela souligne l'importance de l'insuline.

Presque toutes les glandes endocrines participent à ce rôle hyperglycémiant, certaines ayant un rôle majeur (hypophyse antérieure, médullo et cortico - surrénales), d'autres intervenant pour une part plus minime (pancréas par le glucagon, thyroïde, gonades).

1 - L'anté - hypophyse a une action hyperglycémiant certaine, que prouve et l'expérimentation (travaux célèbres de

HOUSSAY et de YOUNG) et la pathologie (on connaît bien, par exemple le diabète des acromégales).

Cette hyperglycémie répond à deux mécanismes :

- l'hypophyse agit de façon directe par son hormone somatotrope ou hormone de croissance, en inhibant l'hexokinase et surtout en augmentant la néoglycogénèse d'origine lipidique.

- l'hypophyse est également hyperglycémiant par un mécanisme indirect :

l'hyperfonctionnement des glandes qu'elle stimule. Parmi ces stimulines retenons essentiellement l'A C T H, qui active les glycocorticoïdes, la Thyréostimuline et la Lipotropine (L.T.) ou hormone de mobilisation des graisses (qui participeront à la néoglycogénèse).

2 - Rôle de la Cortico - surrénale

Cortisone et hydrocortisone ont une action hyperglycémiant par la conjugaison de 2 mécanismes :

- diminution du passage du glucose à travers la membrane cellulaire,
- et mobilisation des réserves lipido-protidiques, favorisant ainsi la néoglycogénèse hépatique.

Ce rôle hyperglycémiant du cortex surrénal se retrouve en clinique :

la meilleure preuve en est le diabète de l'hypercorticisme tumoral.

3 - Rôle de la Médullo - surrénale :

Par l'adrénaline, elle augmente la glycémie de façon spectaculaire : c'est l'action hormonale hyperglycémiant la plus rapide : l'adrénaline est le premier facteur de régulation pour compenser les effets d'une brusque hypoglycémie.

Sous l'influence de l'adrénaline se produit une intense glyco-génolyse hépatique et musculaire, par activation de la phosphorylase, et également une non-utilisation du glucose par les cellules, par inhibition de l'hexokinase. Ainsi le taux de glucose libre est notablement accru.

4 - Le Glucagon, sécrété par les cellules alpha des îlots de Langerhans du pancréas, est une hormone hyperglycémiant dont les travaux récents ont permis de préciser la nature et le mécanisme d'action.

Son rôle hyperglycémiant est dû à ce qu'il stimule la glyco-génolyse hépatique (exactement la première étape de cette lyse),

comme l'adrénaline, mais il n'a pas d'effet sur le glycogène musculaire. Dans l'état actuel des connaissances, le glucagon ne semble pas responsable d'un syndrome clinique particulier. Par contre, son action hyperglycémiante a été utilisée avec profit au cours du choc insulinien de la cure de Sakel, en psychiatrie, et dans les accidents hypoglycémiques survenant chez les diabétiques traités par l'insuline (IV ou IM).

5 - Enfin parmi les facteurs endocriniens hyperglycémiants, un rôle mineur est dû à 2 glandes endocrines :

- la thyroïde : la thyroxine augmente la glycémie en accélérant l'absorption intestinale des sucres et en accroissant la glycogénolyse hépatique.

- les gonades : expérimentalement, HOUSSAY a constaté que, chez l'animal pancréatectomisé, ovaire et oestrogènes diminuaient la fréquence d'apparition du diabète alors que testicule et androgènes en augmentaient l'intensité.

Il semble qu'à l'état physiologique, les hormones sexuelles n'aient pratiquement pas d'action sur l'équilibre glycémique.

On voit donc que, pratiquement, toutes les glandes endocrines (spécialement le pancréas et l'hypophyse) jouent un rôle dans la régulation de la glycémie, soit directement par l'action spécifique de leurs hormones, soit indirectement par leur influence sur d'autres organes.

Les sécrétions hormonales sont sous la dépendance d'une auto-régulation par voie humorale, qui peut maintenir la constance glycémique.

Cependant, malgré sa perfection, cette auto-régulation ne suffira pas à répondre immédiatement à toute variation brusque de la glycémie, telle que peut la réaliser n'importe quelle " agression " de la vie (alimentation, travail musculaire, réaction psycho-affective, ..)

C'est alors que l'intervention du système nerveux est essentielle car il a une rapidité d'action suffisante. Nous allons préciser cette intervention nerveuse.

III - REGULATION NERVEUSE DE LA GLYCEMIE

Le système nerveux agit sur l'équilibre glycémique dans deux directions :

- Hyperglycémiante, par la voie ortho-sympathique et
- Hypoglycémiante, par la voie para-sympathique.

Surtout, ces 2 systèmes sont dominés et contrôlés par les centres hypothalamiques.

1 - L'axe ortho-sympathique a une action hyperglycémiante par adrénalino-sécrétion, commandée par l'intermédiaire du nerf splanchnique reliant les centres bulbaires à la surrénale. La célèbre " piqûre diabétique " de Claude BERNARD au niveau du plancher du 4^{ème} ventricule entraînait par ce mécanisme une hyperglycémie avec glycosurie.

2 - La voie para-sympathique entraîne une hypoglycémie par insulino-sécrétion, transmise depuis les centres hypothalamiques par le pneumogastrique.

3 - Mais surtout, dans cette étude de la régulation nerveuse de la glycémie, il faut insister sur l'importance et le rôle des centres hypothalamiques. Ces centres, au nombre de deux, représentent l'un les cellules cérébrales, l'autre les cellules du reste de l'organisme.

- Ils sont influencés :

- par les excitations venues de l'écorce cérébrale, quelles soient sensibles, sensorielles ou psychiques (un état émotif, par exemple, va déclencher par ce mécanisme une adrénalino-sécrétion hyperglycémiante)

- et surtout par le taux de la glycémie dans le sang artériel qui les irrigue.

- A leur tour, les centres hypothalamiques influencent :

- d'une part les centres bulbaires, d'où émergent le vague et le système ortho-sympathique.

- d'autre part l'hypophyse, et l'on connaît les rapports anatomiques et fonctionnels étroits qui unissent l'hypothalamus et l'hypophyse.

Envisageons le mécanisme d'action de ces centres hypothalamiques pour faire face à l'hypoglycémie ou l'hyperglycémie.

- Régulation d'une hypoglycémie

Lorsque les centres hypothalamiques ne reçoivent pas, par voie sanguine, une quantité de glucose suffisante, ils envoient par voie humorale des messagers protidiques à l'hypophyse, les " releasing factors ". L'hypophyse va alors réagir à cette sollicitation par la mise en circulation d'ACTH et de lipotropine, aboutissant à une néoglycogénèse hépatique. La glycémie remonte et lorsque les centres ont

alors un apport énergétique satisfaisant (1 g/litre) ils cessent d'envoyer des releasing factors.

Un cas particulier est réalisé par la réaction hypothalamique à une chute brutale de la glycémie (par exemple, une épreuve d'hypoglycémie à l'insuline). A ce moment là, les releasing factors vont solliciter non seulement l'hypophyse, mais encore, devant l'urgence d'une correction, le système réticulé bulbaire; très rapidement ce système réticulé va déclencher par voie nerveuse une sécrétion d'adrénaline et une sécrétion de glucagon.

- Régulation d'une hyperglycémie

Une hyperglycémie, nous l'avons vu, entraîne au niveau du pancréas une sécrétion d'insuline. Cette insuline va favoriser la pénétration du glucose dans les cellules et en particulier dans les cellules des centres hypothalamiques, qui, alors saturés, vont cesser d'envoyer à l'hypophyse des releasing -factors. L'hypophyse cesse alors la sécrétion de lipotropine et d'ACTH, d'où arrêt de la néoglycogénèse hépatique, baisse de la glycémie et, du coup, arrêt de la sécrétion d'insuline.

Ainsi s'établit, grâce aux deux mécanismes que nous venons de voir, un état d'équilibre glycémique aux environs de 1 g/litre.

Au terme de cette étude physiologique, nous voyons l'importance des différents modes de régulation glycémique, faisant intervenir, sur un système d'équilibre physico-chimique de base, des nuances de plus en plus précises de type neuro-endocrinien. Des éléments nombreux et de nature différente participent à cette régulation, mettant en relief l'importance extrême de la stabilité de la glycémie.

Nous allons maintenant examiner les différentes façons d'apprécier le bon fonctionnement ou la perturbation éventuelle de l'un ou de plusieurs de ces systèmes de régulation. Ce sera l'objet du chapitre suivant.

Chapitre II

PROCEDES d' EXPLORATION de l' EQUILIBRE GLYCEMIQUE

Ces procédés sont nombreux, variés, et d'importance inégale. Par ailleurs, chacun n'explore qu'un aspect particulier de la régulation de la glycémie, c'est à dire qu'il sera souvent nécessaire de pratiquer différentes épreuves pour avoir une vue plus étendue de l'équilibre glycémique.

Il est bien évident que certaines épreuves ne sont adaptées qu'au dépistage d'un état de type diabétique, alors que d'autres ne seront utilisées que dans la recherche étiologique d'une hypoglycémie.

Dans ce chapitre, nous décrirons brièvement les différents procédés d'exploration de cet équilibre glycémique, en insistant cependant sur les trois tests que nous avons étudiés au cours de notre travail, parce qu'ils sont de réalisation relativement aisée en pratique hospitalière courante. Ces trois épreuves sont:

- l'hyperglycémie provoquée, par voie buccale,
 - le test d'hypoglycémie provoquée par l'insuline intra-veineuse,
 - et l'épreuve d'hypoglycémie provoquée par le chlorpropamide intra-veineux.
-

De quels moyens disposons-nous pour étudier la régulation glycémique ? Schématiquement, nous allons grouper ces moyens sous deux rubriques :

A. - Les méthodes que nous pourrions appeler "d'observation", c'est à dire qui constatent les modifications glycémiques de l'organisme sans que l'observateur n'intervienne dans le déroulement de ces variations.

B. - Les épreuves dynamiques, qui étudient la réponse de l'organisme à une sollicitation extrinsèque hyper ou hypoglycémisante.

A. - Dans le premier groupe de procédés d'exploration, nous pouvons décrire :

- 1/ La glycémie. Elle est faite le matin, à jeun. Mais c'est un moyen grossier et infidèle, car elle ne renseigne pas sur les variations du taux de sucre sanguin au cours du nyctémère. Nous rapprocherons de cet examen la recherche d'une glycosurie.
- 2/ L'étude du "cycle glycémique", avec des prélèvements sanguins effectués toutes les trois ou quatre heures, constitue une mesure déjà plus proche de la réalité. L'étude de ce cycle pourra mettre en évidence le rôle du jeûne, des repas, ou de l'effort musculaire.
- 3/ Un "enregistrement glycémique nyctéméral continu" préconisé par MIROUZE, est assuré par un auto-analyseur. Il donne des renseignements immédiats sur toute variation du taux de la glycémie. Cependant cette exploration est difficile à réaliser actuellement en pratique courante, et on doit surtout la réserver à l'étude des diabètes instables, pour y adapter une thérapeutique adéquate.
- 4/ Les dosages d'insulinémie. Théoriquement, le dosage de l'insuline plasmatique devrait permettre des déductions d'une grande précision dans les états de déséquilibre glycémique.

Mais actuellement, ce dosage pose des problèmes techniques difficiles : les méthodes utilisées font appel soit à des procédés biologiques (in vivo et in vitro), soit à des techniques immunologiques, ce qui rend les résultats difficilement comparables. D'autre part, ces dosages ne mettent en évidence que la valeur de la résultante "système insulino-que - système anti-insulino-que", plutôt que le taux véritable de l'insuline.

Au total, le dosage d'insulinémie est encore actuellement du domaine de la recherche.

B. - Les tests dynamiques permettant d'explorer l'équilibre glycémique sont très nombreux. Ils se distinguent en épreuves d'hyperglycémie et épreuves d'hypoglycémie.

1.. Les épreuves d'hyperglycémie provoquée sont soit " nutritionnelles " soit " hormonales ".

Parmi les épreuves nutritionnelles, l'hyperglycémie peut être provoquée par voie buccale ou par voie intraveineuse.

a/ Epreuve d'hyperglycémie orale. Nous décrirons cet test de façon plus approfondie, car c'est l'un de ceux que nous avons utilisé lors de notre étude clinique : tous les sujets chez qui nous avons pratiqué les épreuves hypoglycémiantes, but de notre travail, avaient au préalable subi une hyperglycémie. C'est une épreuve bien classique et d'usage répandu, à laquelle de nombreux auteurs ont consacré une étude importante (GILBERT & BAUDOUIN, LABBE & NEPVEUX). Elle permet d'étudier la capacité de réponse de l'organisme à sa stimulation par une substance hyperglycémiant, le glucose.

TECHNIQUE :

- Le sujet, ayant eu un régime normal les jours précédents, et à jeun depuis douze heures, absorbe une dose unique de 50 grammes de glucose pur, dissous dans 200 centicubes d'eau.

- Nous avons pratiqué des prélèvements de sang au temps zéro (c'est à dire avant la prise de glucose) puis toutes les trente minutes jusqu'à la 3 ème heure, ce qui permet d'étudier une éventuelle hypoglycémie secondaire réactionnelle.

Les prélèvements ont été faits par ponction veineuse du coude (certains auteurs prélèvent du sang artériel à la pulpe du doigt).

- Les méthodes chimiques de dosage de la glycémie sont différentes suivant les laboratoires. Dans notre étude, toutes les glycémies ont été déterminées de la façon suivante :

Le sang prélevé est recueilli dans des tubes contenant une trace de fluorure de sodium. La méthode de dosage est une modification de celle proposée par HOFFMAN : le glucose est dosé par un procédé direct, basé sur la réduction du ferricyanure en ferrocyanure de potassium, ce qui entraîne une diminution de coloration évaluée par méthode photométrique. (Technicon Auto - Analyzer).

RESULTATS :

On construit la courbe d'hyperglycémie provoquée en portant le temps en abscisse, la glycémie en ordonnée. On étudie la courbe ascendante, la flèche d'hyperglycémie, la courbe descendante (qui mesure la qualité

de la réponse insuliniennne) et la phase d'hypoglycémie réactionnelle. Le calcul de l'aire du triangle est actuellement abandonné.

- Chez le sujet normal, la glycémie ne s'élève pas à plus de 60 % du taux initial de glycémie, et cette flèche se produit dans la première heure (45 minutes en moyenne). La glycémie revient à son taux initial en 90 minutes environ (jusqu'à deux heures). La vague hypoglycémique secondaire, constante à l'état physiologique est de l'ordre de moins de 15 % et dure environ 30 minutes; elle est un témoin de la capacité fonctionnelle des ilots de Langerhans.

- A l'état pathologique, les modifications pourront porter sur :

- la hauteur de la flèche (nettement pathologique ou au contraire minime dans l'hyperinsulinisme),
- la durée de la vague d'hyperglycémie (flèche plus ou moins tardive, et retour au taux initial plus ou moins lent),
- la durée et l'importance de l'hypoglycémie secondaire (intérêt majeur dans le diagnostic d'hypoglycémie).

MECANISME de CETTE EPREUVE :

En dehors des processus d'absorption digestive (influence de la pathologie duodéno-jéjunale) auxquels tout le monde reconnait un rôle certain, il y a des divergences d'interprétation quant au mécanisme responsable de la disparition de la surcharge glucidique :

- Pour certains auteurs, le rôle capital est joué par le foie (captation des 2/3 du glucose absorbé).
- Pour les autres, c'est le pancréas qui est indispensable pour obtenir une réponse normale, en sécrétant une quantité accrue d'insuline.
- En fait, la courbe d'hyperglycémie provoquée per os est la résultante de nombreux facteurs (foie-pancréas système neuro-endocrinien).

b/ De nombreuses variantes de cette hyperglycémie provoquée per os ont été proposées. Elles se différencient de l'épreuve classique :

- soit par la dose de glucose administrée (calculée en fonction de la surface corporelle, ou du poids ,ou administrée à deux reprises comme dans le test de Staub).

- soit par la durée de l'épreuve (test d'hyperglycémie prolongée de Depish et Hasenohrl).
- soit par le mode d'étude de la glycémie (épreuve de Forster, qui consiste à faire l'étude parallèle de la glycémie veineuse et de la glycémie artériolaire).

c/ Epreuve d'hyperglycémie provoquée par voie veineuse.

Elle ne constitue pas un simple perfectionnement de l'épreuve orale, mais a une physiologie différente.

D'une part, elle élimine le facteur "absorption digestive", et surtout, d'autre part, elle mesure l'assimilation du glucose par les tissus. Ce degré d'assimilation dépend de l'imprégnation insulinique de base, l'organisme étant surpris avant toute possibilité de réponse.

Une deuxième série de tests d'hyperglycémie est constituée par les épreuves dites " hormonales ", dont nous allons faire un rapide inventaire.

a/ Epreuve d'hyperglycémie per os après cortisone

(test de Conn) dont le but est de sensibiliser l'épreuve orale classique (action hyperglycémiant des corticoïdes).

Cette épreuve, dite " Cortisone - glucose ", comporte de nombreuses variantes, la cortisone pouvant être remplacée par l'hydrocortisone, la prednisone, la prednisolone, ou la médro - cortisone.

b/ Epreuve d'hyperglycémie adrénalinique. L'injection sous-cutanée d'adrénaline entraîne une hyperglycémie par glycolyse hépatique. Cette épreuve est surtout utilisée dans l'exploration d'un hyperinsulinisme.

c/ Le test au glucagon. Le glucagon, hormone hyperglycémiant sécrétée par les cellules alpha des îlots de Langerhans, entraîne surtout une mobilisation du glycogène hépatique.

Cette épreuve est intéressante dans la recherche d'une tumeur insulaire du pancréas et dans l'exploration des glycogénoses de l'enfant.

2. Le deuxième groupe de tests dynamiques, destinés à explorer l'équilibre glycémique, comprend les épreuves d'hypoglycémie provoquée. Nous allons en donner un aperçu, tout en insistant sur les deux tests que nous avons utilisés (insuline et sulfamides hypoglycémiantes)

Ces épreuves d'hypoglycémie provoquée peuvent se classer en quatre groupes.

a/ Epreuves nutritionnelles :

- épreuve de jeûne, strict, ou relatif, tests de privation d'hydrates de Carbone.
- test d'hypoglycémie à la Leucine (Cochrane et Payne)

b/ Epreuves d'hypoglycémie par modificateurs neuro - végétatifs.

Les travaux de Nedved ont montré l'intérêt de ces épreuves chez les diabétiques pour établir un bilan neuro - végétatif.

L'injection intra-veineuse soit d'ergotamine, soit d'atropine, modifie dans un grand nombre de cas la glycémie du diabétique.

c/ Dans les épreuves hormonales d'hypoglycémie provoquée nous mentionnerons, pour mémoire, les épreuves expérimentales d'hypoglycémie par la folliculine à fortes doses et par l'extrait parathyroïdien.

En fait, parmi ces épreuves hormonales, seuls sont entrés dans la pratique les tests à l'insuline.

Dans ces épreuves, les réponses glycémiques témoignent de l'insulino-sensibilité qui dépend :

- du rapport : $\frac{\text{insuline exogène}}{\text{insuline endogène}}$

- de l'état des facteurs hormonaux antagonistes, hyperglycémisants, que nous avons étudié dans la physiologie de la régulation glycémique. Nous rappellerons le rôle des centres régulateurs hypothalamiques, qui, face à ce stress provoqué par l'injection d'insuline, réagissent immédiatement en sollicitant, par les releasing factors, l'hypophyse et le système réticulé bulbaire ; ce dernier déclenche par voie nerveuse une libération d'adrénaline et de glucagon. Il convient également de souligner une notion importante : l'épreuve d'hypoglycémie insulinique n'est pas exempte de dangers, du fait d'une éventuelle hypoglycémie brutale. On doit donc la pratiquer avec prudence, prêt à intervenir pour corriger, par du sérum glucosé hypertonique en intra-veineuse, un possible accident d'hypoglycémie.

Le test classique à l'insuline intra-veineuse est celui que nous avons utilisé au cours de notre travail. Nous préciserons, lors de l'exposé des cas étudiés, la technique que nous avons adoptée, et nos résultats chez les sujets normaux et pathologiques. (chapitre suivant).

D'autres tests d'hypoglycémie à l'insuline doivent ici être

signalés :

- Le " test de sensibilité à l'insuline sur six minutes ".

Cette épreuve rapide, étudiée par Anderson et par Monaco, peut compléter utilement l'épreuve classique, car elle permet d'explorer l'action propre de l'insuline avant que les facteurs de régulation n'aient eu le temps d'intervenir.

- Le test insuline-glucose, préconisé par Himsworth, combine l'hyperglycémie provoquée au test classique à l'insuline intra-veineuse, et permet d'apprécier l'effet de l'insuline exogène, conjointement à l'effet de l'insuline endogène sollicitée par l'hyperglycémie du glucose.

d/ Epreuve d'hypoglycémie par les sulfamides hypoglycémiants.

On sait que certain sulfamides ont une action hypoglycémiante : cette découverte fut faite par Janbon en 1942, devant un coma hypoglycémique présenté par un jeune homme atteint de fièvre typhoïde, et traité par le 2254 R. P. Par la suite, Loubatières reprit cette étude, et mit en évidence l'action hypoglycémiante de quelques sulfamides. Ces travaux ont été poursuivis par de nombreux chercheurs. Unger et Madison, en 1957, ont publié les premiers résultats obtenus par injection intra-veineuse de Tolbutamide, faisant de cette épreuve un moyen d'exploration de l'équilibre glycémique.

Mais le mécanisme de l'hypoglycémie induite par ces sulfamides donne encore lieu à discussion. Différentes hypothèses ont été avancées :

- Pour Loubatières et de nombreux auteurs, les sulfamides hypoglycémiants ont un tropisme pour les cellules bêta des îlots de Langerhans (action " bêta-cytotrope "). De plus, ils exercent une action trophique sur l'ensemble de l'appareil cellulaire, avec augmentation du nombre des îlots de Langerhans et du nombre des cellules par îlot (action " bêta - cytotrophe "). Ainsi, les cellules bêta stimulées vont libérer dans le torrent circulatoire une quantité accrue d'insuline endogène, entraînant ainsi une hypoglycémie.

- Au contraire, Ferner pense que les sulfamides hypoglycémiants agiraient sur les cellules alpha, dont ils inhiberaient la sécrétion de glucagon (hyperglycémiant).

- L'école Américaine envisage une hypothèse différente. L'action de ces sulfamides n'aurait pas lieu au niveau du pancréas, mais au niveau du foie. Kawkius pense que les sulfonfylurées inhibent certains enzymes hépatiques, spécialement la glucose - 6 - phosphatase, qui bloque ainsi la néoglycogénèse.

Pour Mirsky, les sulfamides hypoglycémiants pourraient être des inhibiteurs de l'insulinase, enzyme capable d'inactiver l'insuline.

- Un autre mécanisme d'action envisagé est que la diminution de la glycémie serait secondaire à une action sur l'activité des hormones hyperglycémiantes (hypophyse et surrénales).

- Actuellement, la plupart des auteurs s'accorde à reconnaître aux sulfonylurées les effets suivants :

- une mise en circulation d'insuline endogène, spécialement par activité sur les cellules bêta du pancréas.
- une modification du débit glucosé du foie, avec, toujours au niveau du foie, libération de l'insuline de fixation protéique pour donner naissance à de l'insuline libre.
- effacement, pendant quelques temps, de la tendance hyperglycémiant de la régulation contre-insulinaire.

L'injection intra-veineuse de sulfonylurées constitue une épreuve particulièrement intéressante pour juger l'équilibre de la glycémie, déceler un état prédiabétique ou hypoglycémique, et étudier la sensibilité de certains diabétiques aux sulfamides hypoglycémiantes.

Différents sulfamides ont été utilisés dans cette épreuve d'hypoglycémie provoquée intra-veineuse :

- Le Carbutamide (B Z 55)

- Mais surtout le Tolbutamide (D 860) employé dans un test bien codifié : l'injection intra-veineuse de 1 gramme de Tolbutamide entraîne, chez le sujet normal, une chute glycémique moyenne de 50 % de la valeur initiale, vers la trentième minute, suivie d'un retour au taux de départ vers la 90 ème minute. Nous montrons plus loin (fig. N°2) le profil moyen de cette courbe.

Des variantes de cette épreuve ont été décrites :

- le test Tolbutamide-glucose, de Moreau : on compare une épreuve d'hyperglycémie classique à une autre épreuve d'hyperglycémie faite après absorption de 3 g de Tolbutamide, ce qui permettrait de jauger les possibilités thérapeutiques de ce produit.
- le test d'association Tolbutamide - Décadron : Barros - Barreto et Recaut ont montré que les sujets qui avaient un test de type diabétique par cette méthode avaient eu un test normal au seul Tolbutamide.

- Un troisième sulfamide hypoglycémiant tend à être de plus en plus utilisé pour l'épreuve d'hypoglycémie intra-veineuse : le Chlorpropamide (P 607) : c'est un aryl sulfonylurée, caractérisé par la fixation d'un atome de Chlore,

en position para, sur le noyau benzénique.

C'est ce sulfamide que nous avons employé lors de notre étude sur l'équilibre glycémique : aussi indiquerons nous la technique de cette épreuve et ses résultats dans le chapitre suivant consacré à notre travail personnel.

ETUDE DE DEUX TESTS D'HYPOGLYCEMIE PROVOQUEE

Nous avons fait, dans une première partie, un rappel de la physiologie de la régulation glycémique, montrant que l'équilibre de cette fonction est conditionné par la bonne marche de différents facteurs synergiques ou antagonistes, en particulier du système neuro-endocrinien. Puis dans un chapitre consacré aux différentes méthodes d'exploration de la glyco-régulation, nous avons pu situer la place des tests que nous avons utilisés.

Nous allons, dans cette troisième partie, rapporter les résultats de notre étude.

Ce chapitre envisagera successivement :

- la description technique des tests utilisés
- puis les résultats que nous avons obtenus chez les sujets normaux, nous fournissant ainsi des critères pour la suite de notre travail.
- en troisième lieu, l'étude plus détaillée de chaque groupe d'affection explorée.

Enfin, nous essayerons de dégager de ce travail, les éléments qui nous ont semblé intéressants à retenir.

Le but de notre travail a été d'explorer la fonction glycémique et son déséquilibre éventuel dans un certain nombre d'affections cliniques susceptibles de perturber la glyco-régulation. Pour cela, nous avons pratiqué des tests dynamiques d'hyper et d'hypoglycémie provoquée chez un total de 52 sujets, tous des adultes. L'ensemble des cas étudiés peut se décomposer ainsi :

- 8 sujets normaux
- 5 sujets ayant présente des manifestations cliniques d'hypoglycémie spontanée
- 9 para-diabètes
- 10 diabétiques (de type I et II)
- 4 sujets obèses
- 11 endocrinopathies extra-pancréatiques
dont 5 cas affectant la fonction hypophysaire
" 6 cas affectant la fonction surrénale.

- et enfin 5 cas que nous avons regroupés dans une rubrique " Divers " (pancréatite, éthylisme).

Nous reprendrons point par point l'étude de chacune de ces catégories.

Chacun des sujets étudiés a été exploré de la même façon, et dans le même ordre par une épreuve d'hyperglycémie provoquée orale,

un test d'hypoglycémie au chlorpropamide intra-veineux

et une épreuve d'hypoglycémie provoquée à l'insuline intra-veineuse

(seuls quelques sujets n'ont pas subi ce dernier test lorsque des arguments cliniques le contre-indiquaient formellement).

1 - L'EPREUVE D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE PER OS

Nous en avons déjà exposé le principe et la technique que nous avons employée (cf. Chapitre II).

Nous voudrions ici préciser quelques points :

- chacun des 52 sujets étudiés a, dans un premier temps d'exploration, subi ce test.
- Nous avons pu avoir ainsi un premier aperçu de l'équilibre glycémique et, dans la plupart des cas, un élément d'orientation.
- Mais, d'autre part, les résultats de cette épreuve n'ont réalisé que l'un des arguments pour classer tel ou tel sujet dans telle ou telle catégorie de trouble glycémique.

Comme le souligne LESTRADET, à propos du dépistage trop systématique du diabète, il nous semble que la seule épreuve d'hyperglycémie provoquée est insuffisante pour affirmer un diagnostic dans la plupart des cas. La confrontation entre eux, des résultats des trois tests employés et des éléments cliniques nous semble nécessaire, sinon indispensable (au moins de deux des tests). La même remarque s'applique à chaque épreuve isolée d'hypoglycémie.

- Dans l'exposé de notre étude, nous signalerons au fur et à mesure les résultats de cette épreuve d'hyperglycémie.

2 - L'EPREUVE D'HYPOGLYCEMIE PROVOQUEE PAR INJECTION INTRA - VEINEUSE de CHLORPROPAMIDE.

Après avoir précisé, dans le chapitre précédent, le mode

d'action des sulfamides hypoglycémiant, nous allons maintenant indiquer les modalités techniques. Nous avons volontairement dissocié l'exposé théorique et pratique de cette épreuve (et nous ferons de même à propos du test à l'insuline) :

- Il nous a paru nécessaire de préciser antérieurement l'aspect pathogénique de l'épreuve, pour mieux situer ce test parmi les différents procédés d'exploration de la fonction glycémique.
- La façon dont nous avons pratiqué cette épreuve est exposée maintenant parce qu'elle est au point de départ de notre travail. Nous étudierons pour chaque groupe d'affection, les résultats obtenus, après avoir indiqué les réponses normales.

Le sujet ayant eu un régime normal les jours précédents est à jeun depuis 12 heures. Un trocart est mis en place dans une veine du pli du coude ou de l'avant-bras. Après un prélèvement de sang pour déterminer la glycémie initiale, on injecte en intra-veineuse lente 500 milligrammes de chlorpropamide dilué dans 20 centicules de sérum physiologique.

Les prélèvements de sang pour étudier la glycémie ont été effectués aux temps suivants :

- zéro (avant injection de chlorpropamide) - 15 - 30 - 45-60 minutes, puis toutes les demi-heures jusqu'à 3 heures et même, dans un grand nombre de cas, jusqu'à 4 heures.

Les méthodes cliniques de dosage de la glycémie sont les mêmes que celles que nous avons décrites à propos de l'épreuve d'hyperglycémie (Auto - Analyzer (cf. chapitre II).

L'injection, strictement intra-veineuse, de Chlorpropamide a toujours été parfaitement indolore. Nous n'avons observé aucune réaction de sensibilisation aux sulfamides.

Nous voulons ici insister sur l'inocuité de cette épreuve : nous n'avons eu aucune manifestation clinique d'hypoglycémie nécessitant l'injection de sérum glucosé. Rappelons cependant que la plus grande prudence s'impose si on veut pratiquer le test à un sujet suspect d'adénome langerhansien.

3 - TEST D'HYPOGLYCEMIE PROVOQUEE PAR INJECTION D'INSULINE INTRA - VEINEUSE

Là aussi, nous avons exposé dans le chapitre précédent le mécanisme de ce test dynamique. Nous indiquons ici la technique que nous avons employée :

- Chez un sujet à jeun depuis 12 heures, nous mettons en place un trocart intra-veineux, puis, après un premier recueil de sang, nous injectons lentement une dose unique de 10 (dix) unités d'Insuline ordinaire. Signalons que certains auteurs injectent l'Insuline à raison de 1/10 (un dixième) d'unité par kilo de poids corporel, dose de référence pour pratiquer cette épreuve chez l'enfant.
- Comme dans le test au chlorpropamide, nous avons effectué les différents prélèvements toutes les 15 minutes pendant la première heure, puis toutes les 30 minutes jusqu'à la 3e ou 4e heure.
- Les dosages de glycémie ont été faits également par la méthode Auto-Analyzer.
- Rappelons la nécessité d'une très grande surveillance au cours de cette épreuve (spécialement pendant la première heure), l'apparition de signes cliniques manifestes d'hypoglycémie commandant l'injection intra-veineuse de sérum glucosé hypertonique. Nous avons dû procéder à cette injection de glucose chez 3 de nos malades. A ce sujet, la tolérance à l'hypoglycémie insulinique est manifestement variable suivant les sujets : tel a dû être " resucré " pour une chute de glycémie de 40 %, alors que tel autre n'a pas présenté de signes importants pour une chute de 70 %.

RESULTATS DE CES EPREUVES D'HYPOGLYCEMIE CHEZ LE SUJET NORMAL.

Nous avons pratiqué les épreuves d'hypoglycémie au chlorpropamide et à l'insuline chez 8 sujets normaux du point de vue équilibre glycémique, et nous avons pu ainsi établir les courbes moyennes qui nous ont servi de référence pour étudier les sujets susceptibles d'une atteinte de la glyco-régulation.

Ces 8 sujets normaux répondaient aux critères suivants :

- glycémie à jeun inférieure à 1 gramme/litre.
(moyenne de 0,88 g/l, avec extrêmes allant de 0,82 à 0,94)
- absence de glycosurie.
- pas d'antécédents familiaux de diabète.
- Rapport staturo-pondéral normal éliminant ainsi les obèses.
- Sujets traités pour une affection n'entraînant pas de perturbations métaboliques glucidique ou lipidique.

- Courbe d'hyperglycémie provoquée per os normale.

- Construction des courbes d'hypoglycémie

Nous avons porté en abscisse les différents temps, le point zéro correspondant à l'heure d'injection du produit hypoglycémiant (chlorpropamide ou insuline), et en ordonnée le pourcentage de chute de la glycémie par rapport à la glycémie initiale, ce qui permet la comparaison des résultats chez les différents sujets malgré une glycémie de base variable.

- Analyse des différents éléments de ces courbes

Dans leur forme (mais non dans leur intensité) les courbes à l'insuline et au chlorpropamide sont analogues, ce qui permet de décrire pour chacune d'elle :

- une portion descendante, ou temps de chute de la glycémie (T.C.), représentant le temps que met la glycémie pour atteindre sa valeur la plus basse. Cette phase correspond à la libération d'insuline endogène, pour l'épreuve sulfamidée.
- la flèche maximale d'hypoglycémie, F , ou " Nadir " des auteurs anglo-saxons.
- une portion ascendante, ou temps de retour à la glycémie de départ, T.R. Cette portion représente la réaction de correction de l'organisme devant l'hypoglycémie.

- Résultats que nous avons obtenus (figure n° 1)

1 - Courbe d'hypoglycémie au chlorpropamide.

- Le temps de chute moyen est de 30 minutes, et il est caractérisé par une baisse rapide de la glycémie.
- La flèche d'hypoglycémie ou nadir atteint en moyenne un taux de 29 pour cent par rapport à la glycémie initiale, avec des écarts allant de 18,5 % à 47,5 %.
- Le temps de retour est en moyenne de 60 minutes, c'est-à-dire que la glycémie est revenu pratiquement à son point de départ une heure et demie après l'injection de chlorpropamide. Les écarts, pour ce temps de retour, ont été faibles.
- La représentation de notre courbe moyenne pendant 3 heures n'a pas montré de phase hyperglycémique réactionnelle, mais un équilibre stable aux environs de la glycémie de départ.

2 - Courbe d'hypoglycémie à l'insuline.

- Le temps de chute a été en moyenne de 30 minutes. On note une baisse de glycémie rapide et profonde.
- L'hypoglycémie maximale est en moyenne de 53,5 % au dessous de la valeur initiale avec des écarts allant de 45 % à 63,5 %.
- Le temps de retour à la normale est environ de 60 minutes, la plupart des sujets explorés ayant normalisé leur glycémie une heure et demie après le départ de l'épreuve.
- Entre les 90ème et 180ème minutes, on n'a pas observé de variation glycémique bien particulière.

- ETUDE COMPAREE DE NOS COURBES D'HYPOGLYCEMIE

- 1 - Nous avons comparé les résultats de la courbe d'hypoglycémie insulinique avec celles décrites dans les traités classiques. Nos résultats sont concordants (flèche de l'ordre de 50 % aux environs de la 30ème minute).
- 2 - Nous avons également voulu contrôler les résultats que nous avons obtenus lors du test au chlorpropamide. Les travaux de deux auteurs, LINQUETTE en France , BRIGANTE en Amérique du Sud, nous ont servi de référence. Nos résultats sont analogues. Nous faisons état de cette étude comparative dans la figure n° 2 et dans le tableau ci-dessous :

	20 minutes	30 minutes	40 minutes	60 minutes
Test au chlorpropamide d'après BRIGANTE	- 25 %	- 32	- 30	- 17
Test au chlorpropamide d'après LINQUETTE	- 23	- 30	- 27	- 15
Test au chlorpropamide d'après notre étude	- 19	- 29	- 27	- 17
Test au Tolbutamide d'après UNGER et MADISON	- 40	- 49	- 44	- 28
Test à l'Insuline d'après notre étude	- 37,5	- 53,5	- 43	- 22,5

VALEURS MOYENNES DES COURBES
D'HYPOGLYCEMIE SUR 60 MINUTES

3 - Il nous a semblé intéressant d'étudier la courbe d'hypoglycémie au chlorpropamide par rapport à celle réalisé par le tolbutamide intra-veineux. Nous avons, en effet, à faire à deux corps chimiques voisins, du groupe des sulfonylurées. Bien qu'il n'y ait pas complète identité d'action, les deux courbes obtenues sont comparables dans leur forme (chute de la glycémie vers la 30ème minute, et retour à la valeur initiale entre 60 et 90 minutes). Mais leur intensité n'est pas comparable : la flèche d'hypoglycémie due au tolbutamide atteint une valeur moyenne de 50 % (figure n° 2 et tableau page précédente). Cette différence dans la chute maximale de la glycémie explique peut-être la rareté des manifestations cliniques d'hypoglycémie lors du test au chlorpropamide.

D'après les études actuellement publiées à ce sujet, des manifestations cliniques nécessitant le glucose intra-veineux ne sont rencontrées qu'au cours de carcinome langerhansien.

4 - Enfin, bien qu'ils n'explorent pas le même processus de régulation glycémique, les tests à l'insuline et au tolbutamide permettent de réaliser des courbes d'hypoglycémie comparables dans leur forme et surtout dans leur intensité avec chute moyenne de 50% (figure n° 2).

Après avoir exposé les résultats moyens que nous avons obtenus par les épreuves d'hypoglycémie provoquée chez les sujets normaux, nous nous servirons de ces valeurs moyennes comme critères dans l'appréciation des perturbations glyco-régulatrices, au cours des différents états pathologiques que nous allons maintenant rapporter. Précisons qu'il faut apprécier les divers résultats avec une certaine souplesse, les valeurs considérées comme normales étant comprises dans les limites extrêmes, supérieure et inférieure de la courbe type (figure n° 1).

Nous rapporterons successivement les résultats que nous avons observés :

- A - Dans les hypoglycémies.
 - B - Dans des états para-diabétiques.
 - C - Chez des diabétiques.
 - D - Chez des obèses.
 - E - Dans quelques endocrinopathies.
 - F - Au cours de certains autres états pathologiques.
-

FIGURES

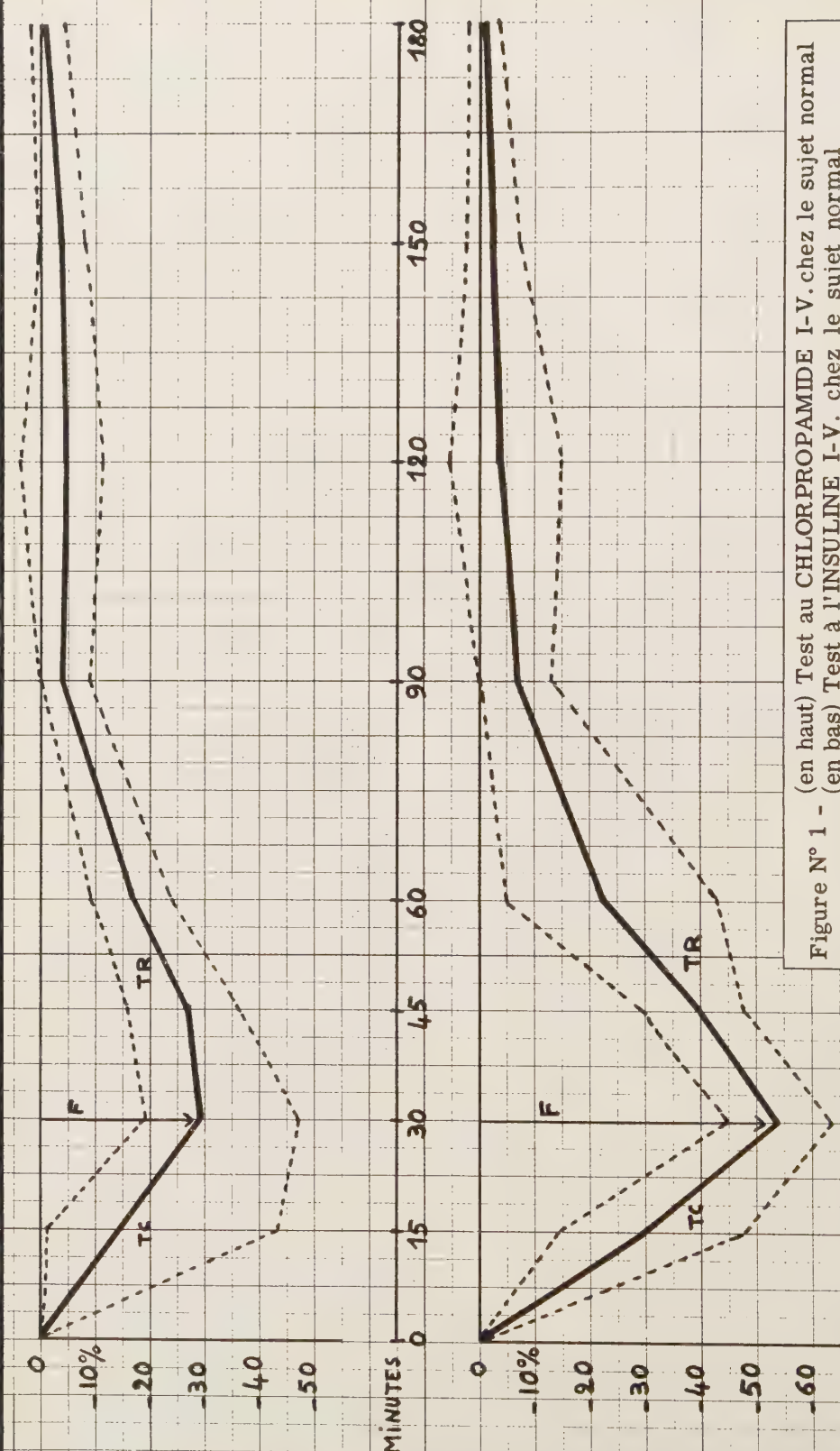


Figure N° 1 - (en haut) Test au CHLORPROPAMIDE I-V. chez le sujet normal
(en bas) Test à l'INSULINE I-V. chez le sujet normal

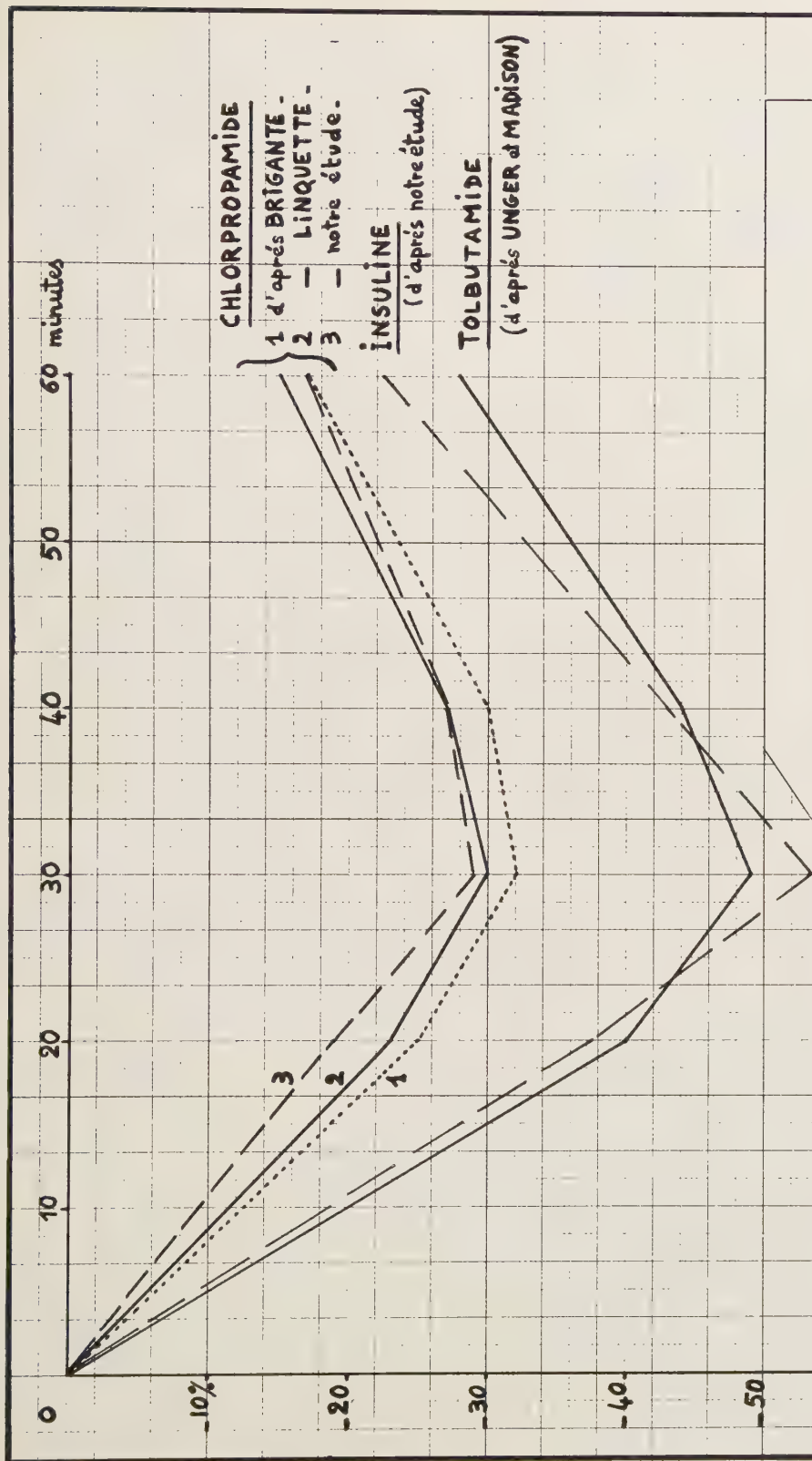
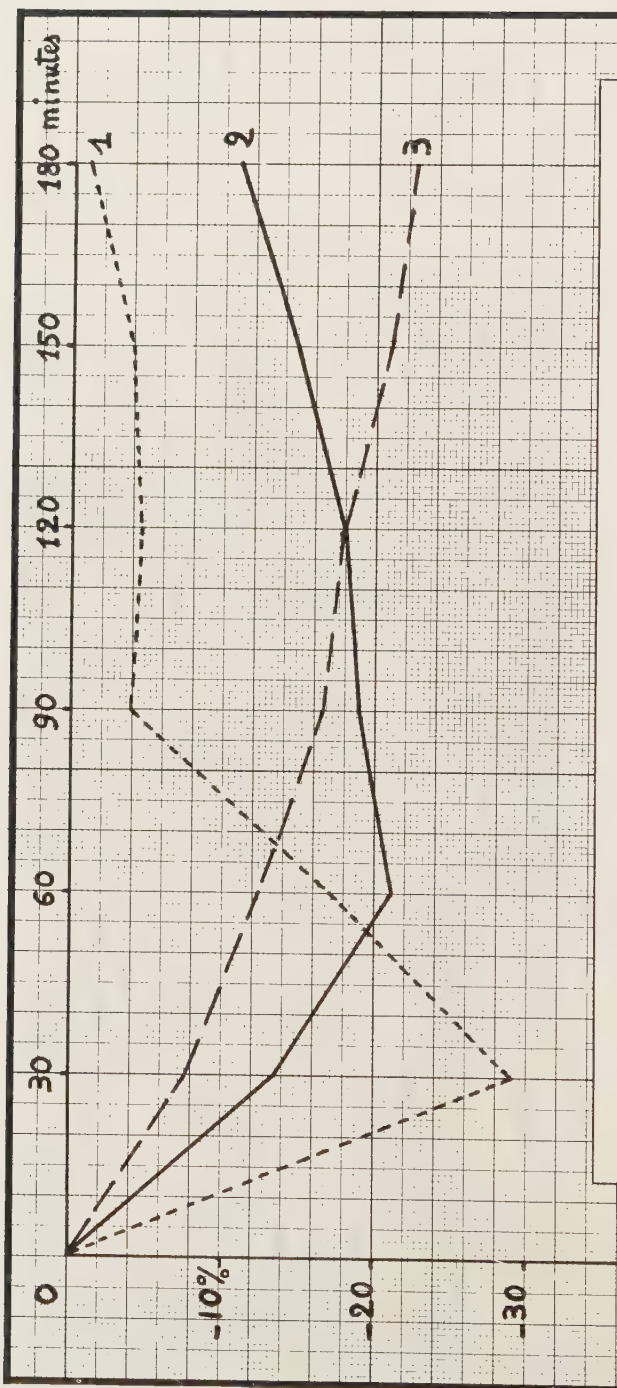


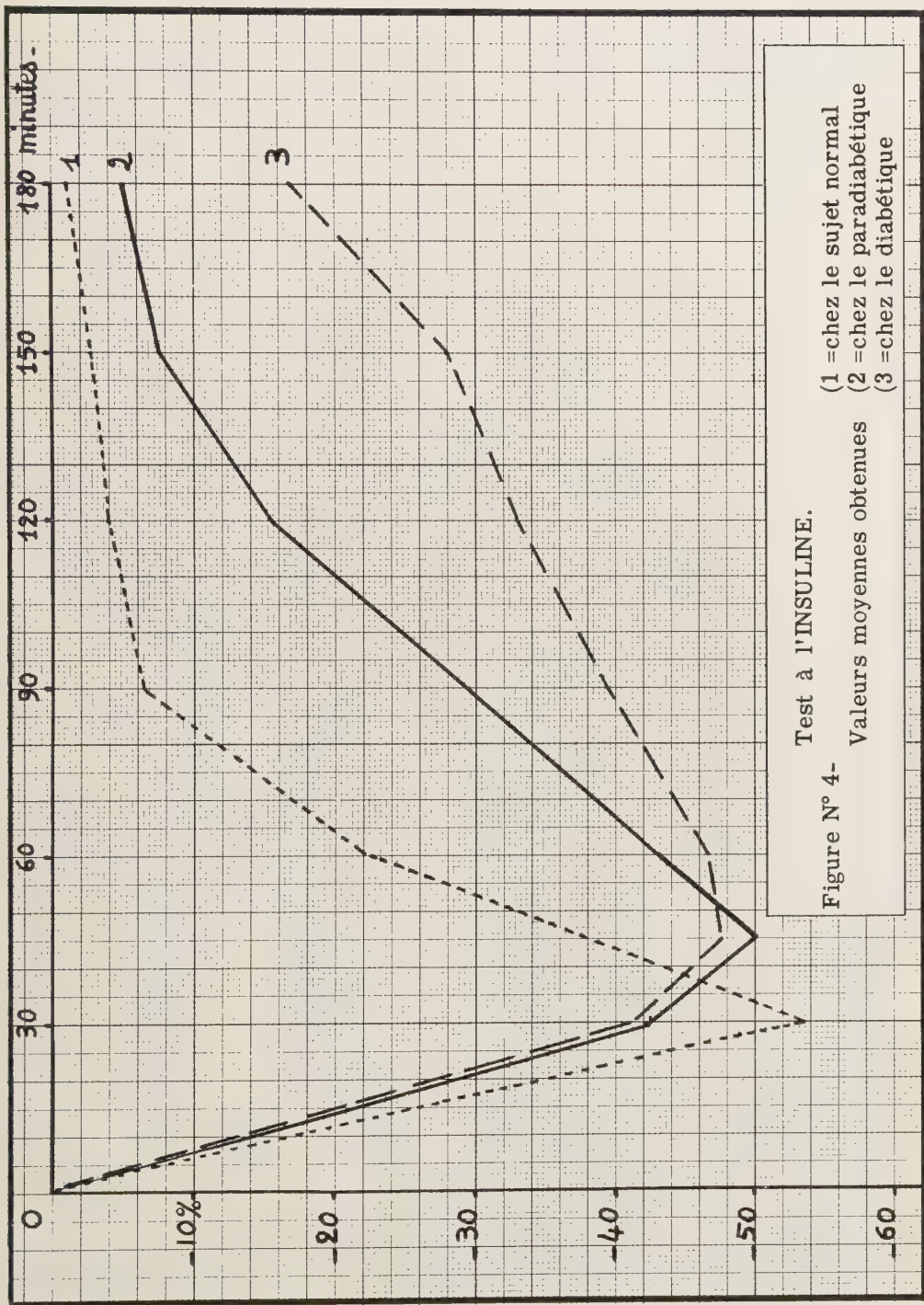
Figure N° 2- Epreuves d'HYPOGLYCEMIE PROVOQUEE I - V
Valeurs moyennes chez le sujet normal, sur 60 minutes.



Test au CHLORPROPAMIDE.

(1 = chez le sujet normal
 (2 = chez le paradiabétique
 (3 = chez le diabétique

Figure N° 3-



Test à l'INSULINE.

Figure N° 4-

Valeurs moyennes obtenues

(1 =chez le sujet normal
(2 =chez le paradiabétique
(3 =chez le diabétique

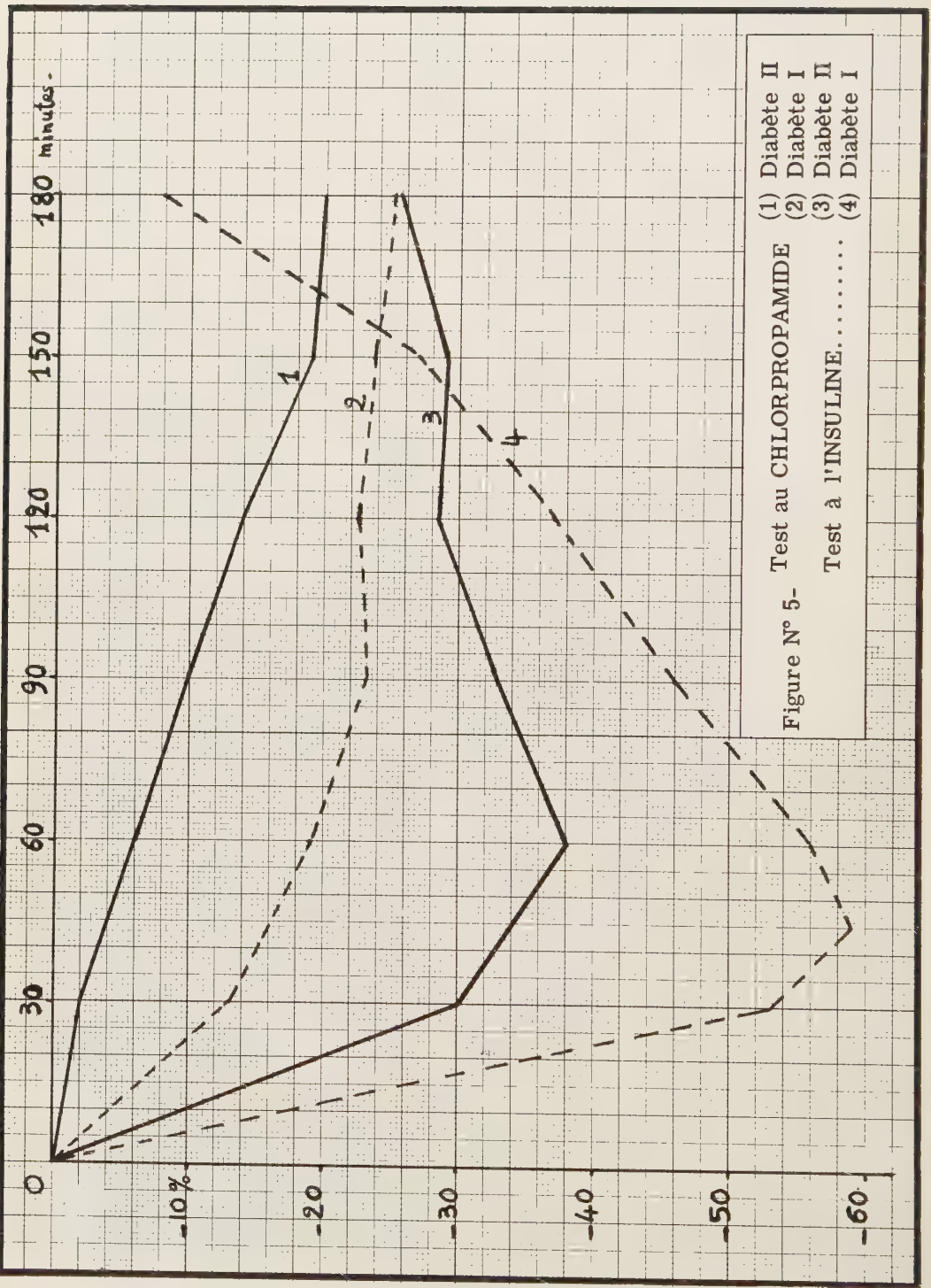


Figure N° 5-
Test au CHLORPROPAMIDE
Test à l'INSULINE.....

(1) Diabète II
(2) Diabète I
(3) Diabète II
(4) Diabète I

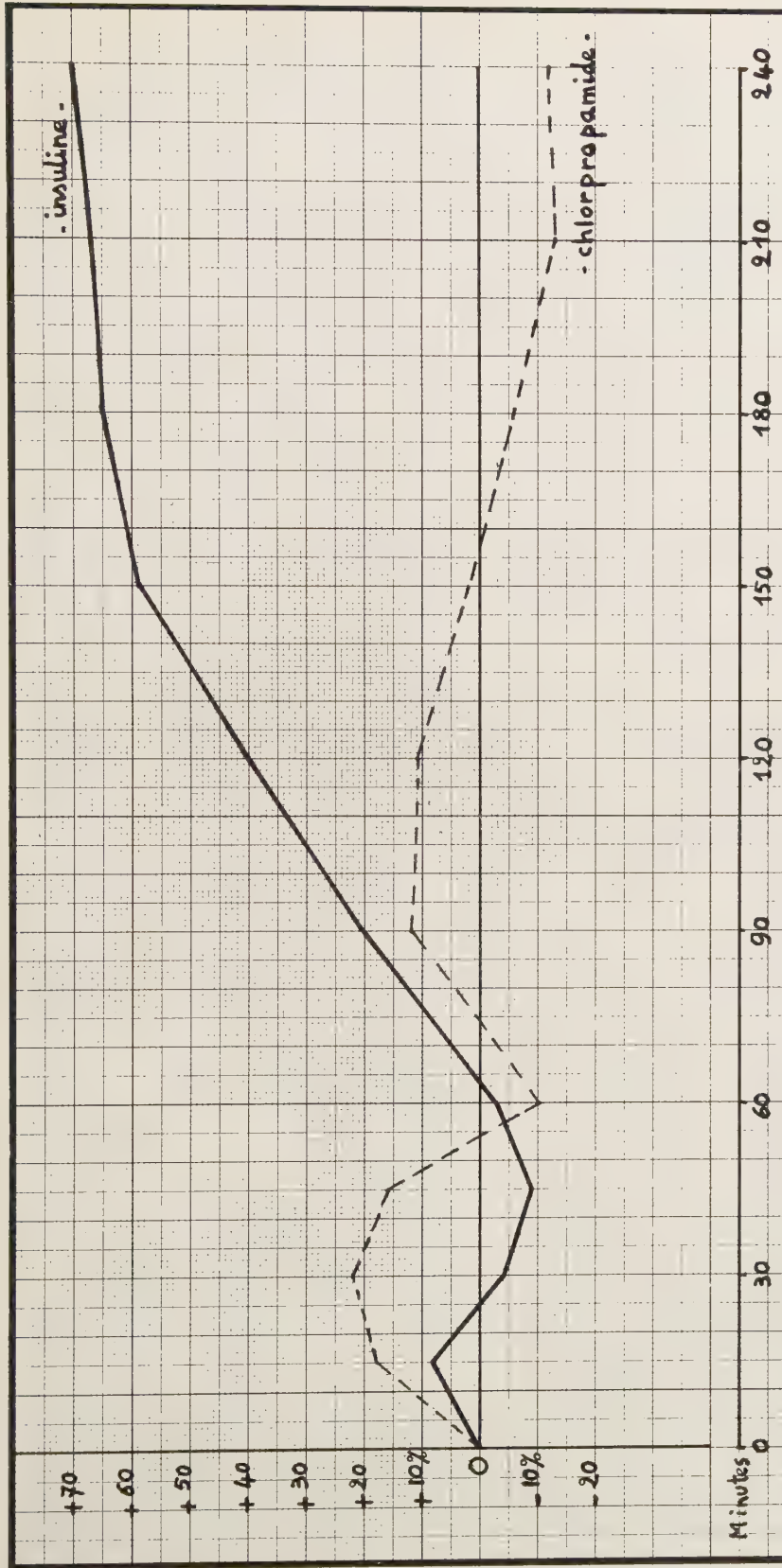


Figure N° 6- Réponses paradoxales chez un diabétique.

A - ETUDE DE QUELQUES CAS D'HYPOGLYCEMIE

Nous avons pratiqué des tests d'exploration glycémique chez cinq malades qui évoquaient cliniquement le diagnostic d'hypoglycémie. Mais un tel diagnostic recouvre des étiologies fort diverses qui peuvent être témoins d'un désordre fonctionnel ou d'une atteinte organique. En effet, un syndrome hypoglycémique peut être dû à une hyperactivité du système hypoglycémiant pancréatique (de cause tumorale ou seulement fonctionnelle), à une insuffisance du système hyperglycémiant endocrinien, ou à une insuffisance hépatique. Parfois même, le trouble siège au niveau d'un des système de commande des mécanismes glyco-régulateurs, comme on peut l'observer dans l'hypertonie vagale ou dans l'hypotonie ortho-sympathique.

Devant cette diversité étiologique, il est intéressant de s'aider des tests dynamiques pour étayer un diagnostic.

Nous avons étudié les réponses aux tests chez 5 malades atteints d'hypoglycémie fonctionnelle, et nous ne pourrions donc faire part de résultats d'atteinte organique.

Les motifs ayant entraîné l'hospitalisation de ces malades étaient en général très évocateurs :

- pour 3 d'entre eux, pertes de connaissance chez des sujets ayant depuis longtemps des phénomènes lipothymiques matinaux.
- une femme avait été hospitalisée pour "syncopes" fréquentes, et épisodes hypoglycémiques diagnostiqués 6 ans avant.
- le 5ème sujet étudié était entré pour un coma hypoglycémique spontané (avec une glycémie de 0,20 g à l'entrée), et par ailleurs son père était diabétique.

Nous signalons que chez ces 5 malades, rien de particulier n'a été découvert dans les investigations, aucun élément clinique n'aiguillant vers un autre diagnostic, et les examens paracliniques nécessaires dans de tels cas étant strictement normaux (en particulier électro-encéphalogramme et électro-cardiogramme). La glycémie à jeun était normale dans tous les cas (de 0,82 à 0,95 g/litre).

Les résultats de l'épreuve d'hyperglycémie orale ont été variables suivant les sujets : une épreuve normale, une autre donnant une réponse de type diabétique, dans 2 cas aplatissement du triangle hyperglycémique et une fois écrasement de ce triangle. Nous avons, d'autre part, étudié lors de ce test la phase hypoglycémique réactionnelle : elle a été très importante dans un cas, débutant dès la fin de

la première heure; dans les autres cas, nous n'avons pas observé de modification spéciale.

Observations sur les épreuves d'hypoglycémie:

1 - Test au chlorpropamide : sur les cinq malades, nous avons constaté :

- une réponse strictement normale,
- une à la limite supérieure de la normale,
- trois réponses de type paradiabétique (nous reviendrons sur cet aspect dans le chapitre suivant), qui étaient caractérisées par un temps de chute à 45 minutes, une flèche hypoglycémique inférieure à la normale, et surtout un temps de retour à la glycémie initiale très allongé (vers la 3ème heure).

Nous signalons ici que le test au tolbutamide donne des réponses sensiblement normales au cours des hypoglycémies fonctionnelles, alors que dans les atteintes organiques la réponse est exagérée (flèche très importante et temps de retour augmenté).

Malheureusement pour nous, nous n'avons pas pu étudier la réponse aux sulfamides hypoglycémifiants dans ces cas d'organocité.

2 - Epreuve à l'insuline

Soulignons tout d'abord que cette épreuve doit être pratiquée avec prudence et précautions dans l'exploration d'une hypoglycémie. Ce test s'est révélé pratiquement normal dans 3 cas (avec cependant un retour à la normale un peu allongé); dans un cas, le résultat était à la limite extrême inférieure de la normale, avec un temps de retour satisfaisant. Chez le dernier sujet, l'épreuve a dû être interrompue au bout de 30 minutes, par suite de manifestations cliniques ayant nécessité l'injection de sérum glucosé hypertonique ; la glycémie montrait à ce moment là une chute de 69 %.

Nous retrouvons, dans cette étude, les conclusions des ouvrages classiques sur l'épreuve insulinique, c'est-à-dire :

- la chute glycémique très importante de l'hypoglycémie fonctionnelle (alors que l'hyperinsulinisme organique se montrerait peu sensible).
- et l'hypoglycémie profonde avec retour normal de l'hypermensibilité à l'insuline.

Nous voudrions, en terminant cette étude sur les hypoglycémies, rappeler les travaux de FAJANS et CONN, puis de DOUSSET, qui montrent que l'hypoglycémie constitue parfois un prodrome du diabète. Chez de tels sujets, la capacité de sécréter l'insuline rapi-

dement est en défaut; ce retard de sécrétion entraîne une hyperglycémie post prandiale exagérée qui à son tour aboutit à une stimulation exessive du pancréas, responsable de l'accident hypoglycémique. Ultérieurement, on aboutira à une déficience pancréatique et à un diabète.

Peut-être faut-il inclure dans ce cadre les trois sujets qui ont eu, au sulfamide, une réponse de type paradiabétique ?

En particulier, la 5ème malade, entrée pour coma hypoglycémique et antécédents de diabète, nous semble illustrer cet aspect préliminaire du diabète : sa courbe insulinique était pratiquement normale, alors que l'hyperglycémie n'était pas suivie de réaction hypoglycémique secondaire et surtout qu'un tracé typiquement prédiabétique était observé au test au chlorpropamide.

B - PARA - DIABETE

Les progrès faits depuis quelques années, dans l'exploration du métabolisme glucidique et dans l'étude physio-pathologique du diabète, ont montré qu'entre l'état physiologique strictement normal et le stade de diabète évident, il existe des formes de transition auxquelles on a donné le nom d'états pré-diabétiques ou para-diabétiques.

Mais ce terme de para-diabète recouvre des états différents suivant les écoles. Les travaux de DEROT ont permis de préciser les deux aspects physio-pathologiques qu'il faut distinguer dans les états pré-diabétiques :

- a) Les auteurs américains entendent par pré-diabète un " diabète potentiel " : il s'agit d'un état asymptomatique, aglycosurique, avec glycémie normale, où seule la notion d'hérédité est un élément d'orientation, et que seules des épreuves de sensibilisation (du type test cortisone-glucose, ou tolbutamide-décadron) pourront mettre en évidence.
- b) Par contre, le pré-diabète des auteurs français correspond au " diabète latent " ou "diabète fruste" des auteurs anglo-saxons. Ce pré-diabète (ou para-diabète) est une entité qui pourra être révélée par des signes cliniques et biologiques :

- certains éléments cliniques vont suggérer

l'éventualité de ce pré-diabète. Parmi eux, nous citerons : l'hérédité, les troubles de type pléthorique, ou dégénératif (artériopathies), certaines dermatoses à rechute (spécialement la furonculose), des troubles de la grossesse (gros enfants, avortements spontanés), des accidents d'hypoglycémie spontanée.

- des perturbations biologiques évoqueront la possibilité d'un pré-diabète : glycémie supérieure à la normale (1,20 - 1,40 g) sans glycosurie, ou glycémie normale mais réponse anormale de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée.

Devant l'existence de certains de ces signes cliniques ou biologiques, l'intérêt des tests dynamiques sera d'étayer un éventuel diagnostic de para-diabète chez des sujets prédisposés.

Nous avons considéré comme para-diabétiques 9 malades dont les manifestations cliniques ou biologiques suggéraient cet état.

a) Eléments d'orientation clinique. Parmi ces malades :

4 souffraient de troubles artériels

- 1 avec altérations vasculaires au Fond d'Oeil, et qui avait présenté un épisode glycosurique.
- 1 atteint de rétinite et par ailleurs pléthorique (femme de 82 kg).
- 1 souffrant de troubles artéritiques des membres inférieurs.
- 1 hypertendu, avec signes de souffrance coronarienne.

1 avait présenté, 2 ans auparavant, des épisodes de polydipsie avec polyurie, et était hospitalisé pour ulcère de jambe, mais n'avait ni glycémie anormale, ni glycosurie.

1 était atteint de furonculose.

1 de troubles pléthoriques sans complications.

1 était obèse (106 kg) aglycosurique, mais surtout fille d'un diabétique gras et mère d'une fillette atteinte d'un diabète instable.

1 était hospitalisé pour lympho-sarcome, mais avait des antécédents diabétiques.

b) Eléments d'orientation biologique :

Sur ces 9 malades, un seul avait une glycémie à 1,20 g

tous les autres ayant une glycémie normale (entre 0,94 et 1,06).

Par contre, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée per os, dans 8 cas sur les 9, a donné des résultats dépassant très largement les limites physiologiques (tant dans la hauteur de la flèche d'hyperglycémie que dans le temps de retour à la normale).

Nous avons, chez ces 9 sujets, poursuivi les investigations biologiques en pratiquant les épreuves d'hypoglycémie provoquée pendant 3 heures et dans certains cas, pendant 4 heures.

a) Hypoglycémie provoquée au chlorpropamide.

Nous donnons, dans la figure n° 3, une représentation graphique de la courbe moyenne que nous avons obtenue chez les para-diabétiques. Nous remarquons que cette courbe, par rapport à la courbe normale, se caractérise par :

- un temps de chute très augmenté, aux environs de 60 minutes.
- une flèche d'hypoglycémie moins profonde (moyenne de 21 % avec extrêmes de 14 à 38 %).
- un temps de retour à la glycémie initiale très allongé. Les épreuves faites sur 4 heures nous ont montré que la glycémie est pratiquement revenue à la normale à cette 4ème heure.

Sur les 9 malades étudiés, 1 a eu une courbe de type normal, 3 de type diabétique, et les autres 5 une courbe intermédiaire analogue à la courbe moyenne que nous venons de décrire.

b) Hypoglycémie provoquée à l'insuline (voir figure n° 4).

Nous constatons que la courbe moyenne des sujets pré-diabétiques est très proche, dans sa première partie, de la courbe normale : on observe une chute rapide de la glycémie, de l'ordre de 50 %. Mais le reste de la courbe diffère quelque peu de la normale : la flèche d'hypoglycémie a son maximum à 45 minutes, et surtout le retour au point de départ est plus long (environ 2 h 30 après le début de l'épreuve).

Ce retard dans le temps de retour met en évidence, chez les para-diabétiques, une insuffisance du système régulateur contre-insulinique.

D'après les courbes d'hypoglycémie que nous avons ainsi obtenues chez quelques malades atteints de pré-diabète, nous voyons que les 2 épreuves réalisées viennent constituer un élément diagnostic intéressant dans la prophylaxie du diabète; permettant d'opposer éventuellement à ce diabète latent une thérapeutique adéquate hygiéno-diététique, voire médicamenteuse. Mais comme le souligne LESTRADET, nous voudrions insister sur le risque de

dépistage trop systématique de ces para-diabètes et sur la nécessité, avant d'affirmer ce diagnostic, de s'appuyer sur un faisceau d'éléments cliniques évocateurs et d'arguments biologiques tels que l'existence au moins de deux des épreuves dynamiques (entre autres, un test au chlorpropamide qui, dans le paradiabète, semble plus sensible et plus précis que l'épreuve insulinique).

C - ETUDE DES SUJETS DIABETIQUES

Nous avons étudié l'action des épreuves hypoglycémiantes intra-veineuses chez dix diabétiques, d'une part pour déterminer un type de courbe, d'autre part pour tester une éventuelle sensibilité aux produits hypoglycémiantes. Nous reviendrons sur ce dernier aspect dans nos conclusions.

Ces diabétiques se répartissaient dans les deux types I et II de diabète. Nous examinerons successivement :

- les diabètes de type II.
- les diabètes de type I.
- puis nous essayerons d'établir une comparaison des résultats de ces deux groupes.
- enfin, nous ferons part d'un résultat paradoxal observé chez un diabétique.

- I - La première série de diabétiques étudiés comporte 6 cas que l'on peut classer dans le cadre des diabètes de type II.

Ce type de diabète qui comprend environ 20 % des cas de diabète sucré, correspond au diabète maigre, et est l'apanage des sujets jeunes. Il s'accompagne habituellement d'une acido-cétose.

Nous avons pratiqué les épreuves dynamiques à :

- deux sujets atteints d'hémochromatose, dont l'un présentant la triade classique de pigmentation, diabète et cirrhose, l'autre n'ayant pas de cirrhose. Tous les deux avaient une augmentation indiscutable du taux de fer sérique.
- une malade dont le diabète était apparu à l'âge adulte après un stress affectif très important (suicide de son père), faisant ainsi envisager une étiologie d'encéphalo-hypophysaire. Ce diabète s'accompagnait d'amaigrissement important et de poussées d'acido-cétose.

- deux sujets atteints de diabète essentiel, l'un venant de révéler cette affection par un coma typique, l'autre, fils de diabétique, hospitalisé pour une poussée acido-cétosique sur diabète connu.
- enfin, un tuberculeux pulmonaire ayant présenté, en cours de traitement, un authentique coma diabétique, inaugural.

Chez ces 6 malades, l'épreuve d'hyperglycémie orale était extrêmement perturbée avec flèche supérieure à 70 % et surtout temps de normalisation dépassant les 3 heures de l'épreuve.

- Résultats de l'épreuve au chlorpropamide :

Nous avons, pour l'ensemble de ces cas de diabète II établi une courbe moyenne dont nous donnons la reproduction sur la figure n° 5 . Nous ne constatons qu'une très légère baisse de la glycémie pendant la première partie de l'épreuve et ce n'est qu'au bout de 90 minutes que la glycémie atteint seulement 10 % de chute. Cette hypoglycémie continue à s'accroître très progressivement, sans aucune ébauche de remontée à la 3ème heure, voire même à la 4ème heure pour 3 des cas où nous avons prolongé l'épreuve.

Nous voudrions ici préciser le résultat de ce test chez les deux malades atteints d'hémochromatose : le premier a eu une courbe du type que nous venons de décrire, l'autre, qui cliniquement présentait la triade diagnostique, a eu une courbe très aplatie presque sans variation, le maximum de chute atteignant 6 % à 45 minutes et la suite du test restant dans ces limites. Ce fait met bien en évidence l'inactivité des sulfamides hypoglycémisants dans le diabète bronzé, dans la pathogénie duquel interviennent une sidéro-sclérose pancréatique (le fer bloquant les groupements SH des cellules bêta) et, à un moindre degré, une atteinte hypophysaire et pancréatique.

- Résultats du test hypoglycémique à l'insuline :

La courbe moyenne des 6 diabétiques de type II est représentée sur la figure n° 5 . Elle se différencie nettement de la courbe normale par :

- un temps de chute allongé (une heure),
- une flèche d'hypoglycémie très inférieure aux normales (38 % seulement),
- et un temps de retour très prolongé (chute moyenne de 25 % encore à la 3ème heure).

L'insulino-résistance a été très nette chez le sujet atteint d'hémochromatose dans sa forme complète où notre test a réalisé la classique épreuve de RADOSLAV et SENDRAIL.

- II - Nous avons également pratiqué des tests dynamiques chez 3 malades atteints de diabète gras, ou diabète de type I. Cette catégorie de diabète, touchant essentiellement les adultes et les sujets âgés, ne comporte habituellement pas d'acido-cétose et est en général dû à une contre-régulation. Les 3 sujets étudiés, atteints de ce diabète dans sa forme classique, étaient hospitalisés pour une autre affection (l'un pour un syndrome infectieux, l'autre pour un état sub-occlusif, le troisième pour des manifestations d'hypertension artérielle). Dans les 3 cas, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée per os était indiscutablement de type diabétique, avec flèche hypertrophiée et tardive, retour extrêmement prolongé à la glycémie de base.

- l'épreuve d'hypoglycémie au chlorpropamide, dont la courbe moyenne est reproduite dans la figure n° 5, a mis en évidence une chute de la glycémie progressive, lente, mais nettement plus importante que celle observée dans le diabète de type II. Au bout de 3 heures, la glycémie continue de décroître lentement, et aucune ébauche de reascension n'apparaît. Il semble donc que cette courbe illustre, par rapport au diabète II, la sensibilité plus grande du diabète gras aux sulfamides hypoglycémiantes.

- la courbe moyenne de l'épreuve insulinique, pratiquée dans ces 3 cas de diabète du type I, montre une sensibilité très grande à l'insuline (figure n° 5). Nous observons en effet une chute rapide de la glycémie, d'aspect analogue à la chute normale, mais légèrement plus tardive (45 minutes au lieu de 30) et un peu plus importante que moyenne de référence : la flèche, en effet, atteint une valeur de -59 % par rapport à la glycémie de base. Par contre, la 2ème partie de la courbe diffère nettement du type normal, la remontée de la glycémie à son point de départ est beaucoup plus lente et ne se fait que vers la 3ème heure.

- III - Nous avons regroupé, sans les distinguer, les 6 sujets atteints de diabète II et les 3 malades présentant un diabète I et nous avons établi pour chacune des épreuves hypoglycémiantes, une courbe moyenne représentant les réactions de ces 9 diabétiques (figure n° 3). Nous avons comparé les résultats ainsi obtenus avec ceux indiqués par LINQUETTE d'une part, et par BRIGANTE d'autre part, qui avaient pratiqué ce test au chlorpropamide sur une série de diabétiques, sans distinction décelable entre les 2 types de diabète.

Nos résultats globaux sont concordants. Nous donnons dans le tableau ci-dessous, les résultats :

Temps en minutes	20	30	40	60
Résultats d'après LINQUETTE	- 5 %	- 8	- 9	- 12
Résultats d'après BRIGANTE	- 6	- 9	- 10	- 13
Résultats d'après notre étude	- 3	- 7,5	- 9	- 12,5

TEST AU CHLORPROPAMIDE CHEZ LES DIABETIQUES

La courbe moyenne obtenue par le test au chlorpropamide chez les diabétiques montre que l'activité hypoglycémiante du sulfamide est plus faible et plus prolongée que normalement. Il semble que cette prolongation soit due à la libération lente de l'insuline liée, et que l'absence d'hypoglycémie franche ne sollicite pas la mise en jeu des processus hyperglycémiants de régulation.

- Un point sur lequel nous voudrions insister, c'est que nous avons observé deux courbes différentes au chlorpropamide suivant que nous avions affaire au diabète II ou au diabète I (figure n° 5). Il y aurait peut-être là une étude plus poussée à faire, car nous avons conscience de 2 facteurs d'erreur possibles :

- les sujets que nous avons regroupés dans le cadre du diabète II présentaient des étiologies diabétiques différentes. Peut-être ne faudrait-il grouper dans ce type de diabète que des diabètes essentiels ?

- la deuxième correction à envisager concerne le nombre de diabétiques de type I que nous avons étudié. Nous ne pouvons établir une éventuelle courbe caractéristique que sur un plus grand nombre de diabète gras.

Il nous semble logique, ces réserves mises à part, d'obtenir deux types de réponses au sulfamide hypoglycémiant, correspondant à une différence d'atteinte pancréatique entre les deux diabètes.

- Les mêmes remarques concernent les réponses que nous avons obtenues par le test à l'insuline. Là aussi, nous avons 2 types de courbes (figure n° 5) en fonction des 2 types de diabète. La moyenne des deux courbes donne un résultat normal en ce qui concerne le temps de chute et la flèche d'hypoglycémie ; ce n'est que le temps de retour qui reste perturbé, la correction de l'hypoglycémie s'effectuant très lentement.

- L'étude du test au chlorpropamide permet, comme l'a souligné BRIGANTE, de faire une différence très nette à la 30 ème et mieux à la 40 ème minute entre le sujet normal et le diabétique ; à ce moment-là, une chute de plus de 20 % est normale, une chute de moins de 12 % témoigne d'un état diabétique. Entre les deux, l'interprétation est plus difficile et nécessite soit un nouveau test, soit une étude prolongée sur 3 heures.

- IV - Nous voudrions à la fin de ce chapitre consacré aux diabétiques, signaler un cas très atypique : il s'agit d'un malade traité pour une tuberculose pulmonaire bilatérale, chez lequel un examen biologique systématique a révélé un diabète.

Ce diabète a été exploré par les tests hypoglycémisants et les réponses obtenues ont été paradoxales (figure n° 6) :

- l'épreuve au chlorpropamide entraîne pendant la première heure une très nette hyperglycémie. Nous retrouvons des faits analogues cités par CANESSA, par PHOCAS et par GUINET lors des tests au tolbutamide. LINQUETTE rapporte 3 réactions de ce type avec le chlorpropamide. Presque tous ces cas paradoxaux cités concernaient des malades traités par l'insuline. LINQUETTE a observé ce phénomène chez un sujet dont le diabète était de découverte récente et qui n'avait pas reçu de thérapeutique anti-diabétique (comme c'était le cas de notre malade).

- chez le même sujet, le test à l'insuline a été encore plus paradoxal, réalisant une véritable hyperglycémie, même à la 4ème heure. Ce phénomène pourrait être dû à un effet SOMOGYI l'hypoglycémie déclenchée par l'insuline exogène induit immédiatement une vague réactionnelle hyperglycémique. Ce mécanisme serait relativement fréquent dans les diabètes instables.

D - EXPLORATION DE L'EQUILIBRE GLYCEMIQUE DANS L'OBESEITE

Un récent rapport de l'O.M.S. a montré que la fréquence du diabète sucré est en progression dans les pays où l'obésité est plus fréquente sous l'effet d'une consommation alimentaire accrue et de l'absence d'activité physique.

Les études de DUIZEND concluent que cette fréquente association " Obésité - Diabète " évoluerait en 3 stades :

- un premier stade : obésité et prédiabète, dans lequel les perturbations glycémiques sont uniquement décelables par les tests dynamiques.
- la 2ème étape associe à l'obésité un diabète vrai curable par le régime restrictif.
- enfin, le dernier stade s'accompagne d'un diabète définitif.

Cela montre l'intérêt de pratiquer des investigations de la glyco-régulation chez bon nombre d'obèses, car, dans bien des cas ,

une diététique judicieuse permettra de stopper l'évolution d'un état para-diabétique décelé par les tests dynamiques.

Nous avons dans cette optique exploré l'équilibre glycémique de 4 obèses, dont l'un présentait par ailleurs des signes d'imprégnation éthylique (mais sans signe biologique d'atteinte hépatique). Chez ces 4 sujets, la glycémie à jeun était normale (de 0,84 à 1,10 g/litre). L'enquête n'a pas mis en évidence d'hérédité diabétique.

Dans 3 cas, l'épreuve d'hyperglycémie orale était très nettement perturbée, avec flèche supérieure à 80 % et retour à la glycémie initiale non fait à la 3^{ème} heure. Le 4^{ème} sujet avait une épreuve normale.

- L'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline a été effectuée dans 3 cas : nous avons observé 2 réponses normales (aux limites extrêmes, mais non pathologiques) et une réponse témoignant d'une hypo-sensibilité à l'insuline (courbe de faible envergure, flèche à seulement 23 %, retour dans les délais normaux).

- Le test au chlorpropamide a été pratiqué chez les 4 obèses ? Nous avons obtenu une réponse normale dans un cas, deux courbes de type para-diabétique (avec flèche hypoglycémique modérée et retardée, temps de retour très allongé) et une courbe de type diabétique, avec chute glycémique faible et très prolongée.

Comme le signale BRIGANTE, l'interprétation des courbes de type diabétique ou para-diabétique ne signifie pas que ces obèses soient réellement diabétiques, ni même qu'ils aient un diabète latent irréversible. Ces courbes anormales signifient peut être simplement une baisse de la capacité de réaction du pancréas à sa stimulation par le sulfonylurée. Cette diminution de réaction peut être due à des causes variées, en particulier aux troubles métaboliques fréquents chez les obèses. En tout cas, le test au chlorpropamide semble révéler cet état paradiabétique de façon beaucoup plus sensible que l'épreuve à l'insuline.

Sur les 4 obèses que nous avons explorés, les tests n'ont révélé qu'un sujet normal, les 3 autres ayant des courbes de type diabétique ou para-diabétique.

A la suite de CANESSA, LINQUETTE signalait la fréquence des courbes de type para-diabétique chez les obèses (dans trois quart des cas étudiés). Bien que notre étude soit limitée du point de vue numérique, nous retrouvons chez les obèses une grande fréquence des perturbations de l'équilibre glycémique.

E - ETUDE DE LA GLYCO - REGULATION DANS DES ENDOCRINOPATHIES EXTRA - PANCREATIQUES

Le rôle des glandes endocrines dans la régulation de l'équilibre glycémique est capital. Nous y avons insisté dans l'étude physiologique. A part le pancréas, toutes les autres glandes endocrines ont, à un degré variable, un effet hyperglycémiant, et plus spécialement l'hypophyse et les surrénales. On conçoit donc qu'une altération organique ou fonctionnelle de ce système glandulaire va se répercuter sur l'équilibre glycémique, qu'il s'agisse d'un hypo ou d'un hyper fonctionnement de ces glandes. Nous avons donc voulu étudier la glyco-régulation dans des affections touchant soit l'hypophyse, soit les surrénales.

1 - Endocrinopathies hypophysaires

L'étude du métabolisme glucidique explore globalement les fonctions somatotrophique et corticotrophique sans que l'on puisse distinguer deux types de dysfonctionnement à ce point de vue. D'une façon schématique, les troubles de glyco-régulation d'origine hypophysaire sont de 2 types :

- dans l'hyperfonctionnement, on a un type diabétique ou para-diabétique.
- dans l'hypopituitarisme, un type hypoglycémique.

Ne pouvant grouper les différents cas que nous avons observés, nous allons examiner successivement les 5 sujets étudiés et nous donnerons pour chacun les résultats que nous avons obtenus par les épreuves hypoglycémiantes.

1er cas : Il s'agit d'un jeune homme de 16 ans chez lequel est apparu, depuis quelques mois, un gigantisme avec acromégalie. La glycémie à jeun était normale, mais l'épreuve d'hyperglycémie a montré un élargissement important de la courbe, avec retour à la glycémie de départ après 2 h 30. Le test à l'insuline s'est révélé normal. Par contre, l'épreuve au chlorpropamide a donné un tracé nettement de type para-diabétique, ce qui confirme la présence quasi-constante de troubles de la glycorégulation dans les adénomes éosinophiles.

Le 2ème sujet avait été hospitalisé pour gigantisme (à 17 ans, taille de 2 mètres, poids de 69 kilos). Les différents examens cliniques et paracliniques d'exploration hypophysaire n'ont rien montré d'anormal, et on a attribué à ce gigantisme une origine génétique probable (mère et arrière grand-père de taille excessive). Chez ce sujet, dont les

courbes d'hyperglycémie et d'hypoglycémie insulinique étaient sensiblement normales, l'injection de chlorpropamide n'a pratiquement pas fait varier la glycémie.

- Notre 3^{ème} malade était une femme atteinte de tumeur hypophysaire, avec signes cliniques (céphalées très importantes, troubles endocriniens de la sphère génitale) et signes radiologiques (élargissement de la selle turcique, avec érosion de la paroi postérieure). Chez elle, la glycémie à jeun était normale, de même que le test à l'insuline. Par contre l'épreuve d'hyperglycémie a montré une courbe très anormale (avec flèche à 110 %, temps de retour très allongé) et le test au chlorpropamide était de type diabétique.

- Ces trois premiers sujets présentaient un syndrome d'hyperfonctionnement de l'anté-hypophyse. Alors que le test à l'insuline était normal, l'épreuve au chlorpropamide s'est révélée beaucoup plus sensible, mettant en évidence une perturbation de l'équilibre glycémique, dans le sens diabétique. Ces faits soulignent l'intérêt du test sulfamidé.

- Nous avons également exploré un sujet atteint de diabète insipide, apparu après un traumatisme crânien, présentant les classiques polydipsie et polyurie (jusqu'à 11 litres par jour), mais dont le comportement psychique faisait évoquer un élément de potomanie surajouté. Chez lui, chacune des épreuves dynamiques s'est révélée normale.

- Enfin, la dernière malade étudiée présentait une insuffisance hypophysaire, avec retard de développement (à 18 ans, taille de 1,53 m - poids de 50 kilos), infantilisme et absence de puberté. Les tests dynamiques ont mis en évidence :

- Un aplatissement très marqué de la courbe d'hyperglycémie.
- Une courbe d'hypoglycémie au chlorpropamide normale dans sa forme mais d'intensité excessive (46 %).
- et une extrême sensibilité à l'épreuve insulinique, avec flèche d'hypoglycémie à 76 % de la valeur de départ et temps de retour allongé, illustrant l'insuffisance de correction par le système hyperglycémiant, au cours de l'hypo-pituitarisme.

2 - Affections touchant les surrénales

La cortico-surrénale intervient dans l'équilibre glycémique essentiellement par les hormones glyco-protidiques, représentées par la cortisone et l'hydrocortisone. Ces hormones sont chargées de la

néoglycogénèse, ce qui fait que leur insuffisance de sécrétion pourra se manifester par une tendance hypoglycémiant et, par là, une sensibilité à l'insuline très augmentée. Nous avons cherché à étudier ces faits dans deux aspects d'insuffisance surrénale :

- 2 cas de maladie d'Addison.
- 4 cas d'insuffisance fonctionnelle.

— Maladie d'Addison

Cette insuffisance surrénale chronique s'accompagne en général de phénomènes hypoglycémiques. Signalons cependant que plusieurs observations ont été rapportées où l'Addison s'accompagnait d'un diabète véritable.

Les deux malades que nous avons étudiés présentaient une maladie d'Addison classique, avec les éléments cliniques caractéristiques (mélanodermie, asthénie intense, amaigrissement, tension basse) et des modifications biologiques habituelles (entre autres, diminution très importante des taux de 17 céto-stéroïdes et 17 hydroxycorticoïdes). L'un d'eux avait fréquemment des crises d'hypoglycémie matinales. Nous n'avons pas pratiqué, chez ces sujets, de test insulinique en raison du caractère particulièrement dangereux de cette épreuve dans cette affection.

- L'hyperglycémie provoquée a montré une courbe normale chez l'un, mais très modifiée chez le 2^{ème} sujet : aplatissement du triangle hyperglycémique, suivi d'une importante hypoglycémie secondaire.

- Chez les 2 malades, l'épreuve d'hypoglycémie au chlorpropamide a donné une réponse voisine du type paradiabétique : temps de chute normal, dans les 30 minutes suivant l'injection, flèche de profondeur moyenne, mais temps de retour à la normale très prolongé, la glycémie ne remontant à son taux de départ qu'après 2 h 30.

— Insuffisance surrénale fonctionnelle

On entend, sous ce terme, une affection où des signes cliniques et biologiques d'hyperfonctionnement surrénalien sont évidents, mais qui ne comporte pas de substratum organique permanent. Les 4 malades étudiés présentaient tous un tableau clinique analogue, où dominaient l'asthénie et l'amaigrissement, un sujet y associant une pigmentation des téguments, un autre des phénomènes d'hyperglycémie.

Chez tous, les dosages urinaires des 17 céto-stéroïdes et des 17 hydroxycorticoïdes ont révélé des taux très abaissés.

D'autre part, 3 de ces malades ont été manifestement améliorés par la corticothérapie.

Dans un cas, l'épreuve d'hyperglycémie a été anormale

avec aplatissement du triangle.

Le test au chlorpropamide n'a pas permis d'objectiver d'altération dans la réponse à l'hypoglycémie, si ce n'est un temps de retour prolongé dans un cas ?

Nous n'avons pratiqué l'épreuve à l'insuline que chez un seul sujet : ce test a montré une sensibilité importante à l'insuline, avec chute profonde de la glycémie (72 %) dans la première demi-heure et retour à la normale très prolongé.

- Au total, nous n'avons pu mettre en évidence de réponse particulière aux tests d'exploration dans ces hypocorticismes fonctionnels .

F _ _ _ _ CAS _ DIVERS

Dans ce dernier chapitre, nous avons regroupé les observations de cinq malades hospitalisés pour une affection autre que celles déjà décrites. Nous avons pratiqué dans ces différents cas une exploration de la glyco-régulation par les tests dynamiques, et nous allons en donner successivement les résultats.

1 - Le premier malade est un sujet de 28 ans, qui, depuis quelques mois, manifestait des douleurs épigastriques très violentes et irrégulières, une anorexie et un amaigrissement impressionnant. Les examens complémentaires radiographiques ont mis en évidence de nombreuses calcifications groupées et occupant le corps et la queue du pancréas. Les examens biochimiques des sécrétions et excréctions digestives ont confirmé l'atteinte pancréatique.

Nous avons exploré l'équilibre glycémique de ce malade atteint de pancréatite calcifiée pour rechercher une éventuelle atteinte de la fonction endocrine. En effet les récents travaux de CROISILLE ont mis en évidence, dans les pancréatites chroniques, une atteinte du pancréas endocrine dans 60 % des cas (de type diabétique).

Les épreuves pratiquées ont donné les résultats suivants :

- glycémie à jeun : 0,78 g/litre.

- courbe d'hyperglycémie provoquée très anormale, avec flèche à 86 % et retour à la normale à la 3ème heure seulement.

- l'épreuve à l'insuline a dû être interrompue à la 30ème minute, du fait de manifestations cliniques importantes, correspondant d'ailleurs à une chute glycémique très importante (79 %).

- par contre, le test au chlorpropamide a révélé une courbe strictement normale, montrant ainsi que chez ce malade la sécrétion d'insuline sollicitée par le sulfonylurée n'était pas perturbée par la pancréatite.

Ce fait montre bien la nécessité d'employer au moins 2 tests, car le seul résultat de l'hyperglycémie aurait fait évoquer un trouble de type diabétique.

2 - Chez le second malade, les tests d'exploration avaient été pratiqués, car le diagnostic clinique s'orientait vers un cancer du pancréas, avec crises douloureuses de type solaire. Les résultats des épreuves montraient une courbe d'hyperglycémie de type nettement diabétique (avec élévation à 106 % à la 2ème heure) et une réponse également diabétique à l'injection de chlorpropamide. L'épreuve à l'insuline avait dû être interrompue précocément pour malaises cliniques, bien que la chute ne soit à ce moment là (30ème minute) que de 40 %.

Le diagnostic d'atteinte pancréatique s'est par la suite révélé inexact, car peu de jours après, le sujet est décédé très brutalement dans un tableau de syndrome abdominal aigu, avec collapsus, au début d'une intervention d'extrême urgence qui a montré la rupture d'un anévrisme de l'aorte abdominale.

3 - Notre troisième sujet se présentait comme une asthénique avec état dépressif et troubles dyspeptiques. Devant une glycémie à jeun basse (0,82), on avait pratiqué une épreuve d'hyperglycémie qui s'était montrée anormale (dépassant très nettement les limites admissibles). On a donc poursuivi l'exploration de la glyco-régulation par les deux tests d'hypoglycémie (chlorpropamide et insuline) qui se sont révélés strictement normaux.

4 - Nos deux dernières observations concernent des éthyliques. On sait que les perturbations glycémiques sont fréquentes chez l'alcoolique, que ce soit dans le sens diabétique ou dans le sens hypoglycémique.

Les 2 sujets que nous avons étudiés étaient hospitalisés pour cure de désintoxication. Leur bilan hépatique était peu perturbé et aucun trouble clinique d'hypoglycémie n'avait été retrouvé. Nous avons, dans les 2 cas, observé des réponses anormales aux tests d'exploration glycémique :

- Courbe d'hyperglycémie normale mais importante réaction hypoglycémique secondaire.
- Hypoglycémie très importante et prolongée au test à l'insuline.
- Hypoglycémie retardée et très prolongée à l'épreuve au

chlorpropamide, réalisant une courbe de type para-diabétique.

BOUR propose une interprétation de ces manifestations hypoglycémiques : chez l'alcoolique, l'hypoglycémie serait due à un épuisement du glycogène hépatique, ce qui a été vérifié par ponction-biopsie. L'épuisement des réserves de glycogène viendrait de ce que l'alcool, par son atteinte hépatique, réduit la néoglycogenèse.



R E M A R Q U E S

Au terme de ce chapitre, nous voudrions revenir sur certains aspects de notre travail.

Nous voulons souligner, tout d'abord, l'intérêt de ces épreuves d'exploration dans un certain nombre d'affections pouvant perturber la fonction glycémique. En particulier, ces tests seront intéressants :

- Pour explorer une hypoglycémie et en préciser l'étiologie.
- Pour rechercher un diabète latent, lorsque des éléments cliniques ou des antécédents familiaux suggèrent ce diagnostic.
- Chez les obèses, dont on sait la grande proportion de diabétiques ou de paradiabétiques. Il sera alors précieux de faire un diagnostic précoce de ce trouble de la glyco-régulation, que bien souvent une diététique adaptée pourra modifier.
- Devant une affection susceptible de troubler l'équilibre glycémique, spécialement affection hépatique, pancréatique ou endocrinienne (hypophysaire ou surrénale).

Le second point que nous voulons rappeler est l'intérêt, dans certains cas, de pratiquer les tests d'hypoglycémie pendant au moins 3 heures, particulièrement pour mieux différencier une courbe de type diabétique d'un tracé de type pré-diabétique, car la seule étude du test sur 60 minutes ne permet pas toujours de conclure entre les deux.

Le test au chlorpropamide nous apparaît comme une excellente méthode d'exploration de l'équilibre glycémique, car il permet d'étudier et la fonction endocrine du pancréas et la réponse de l'organisme à l'hypoglycémie. D'autre part, il donne des résultats assez schématiques, et précis, le sujet pouvant être classé dans l'une des catégories normale, diabétique, paradiabétique ou sans réponse (lorsque la glycémie n'est pratiquement pas modifiée). Du fait de cette réponse précise, cette épreuve est, en général, plus sensible que celle à l'insuline (cas des pré-diabètes et des atteintes hypophysaires). Enfin ce test entraîne une hypoglycémie moins importante que d'autres sulfamides intra-veineux, donc moins désagréable pour le patient et surtout il comporte beaucoup moins de risques que le test à l'insuline, en particulier dans l'exploration au cours des affections surrénales.

· Un autre aspect des épreuves dynamiques d'hypoglycémie

doit être examiné : c'est leur possibilité de tester la sensibilité d'un diabétique aux hypoglycémiants.

Nous avons pu dans quelques cas (très nettement dans un cas d'hémochromatose) mettre en évidence une insulino- résistance . De même, comme nous le voyons sur la figure n° 5, nous avons obtenu deux aspects de réaction à l'insuline dans les 2 types de diabète.

En ce qui concerne la sensibilité aux sulfonylurées, nous avons également obtenu 2 courbes différentes, les sujets atteints de diabète I étant manifestement plus sensibles au chlorpropamide. Mais on ne peut se baser de façon certaine sur ces résultats, d'une part en raison des réserves que nous avons faites quant au nombre limité de cas étudiés, d'autre part parce que la sensibilité plus grande au test intra-veineux ne prouve pas automatiquement une sensibilité équivalente per os. Le seul point certain a un caractère négatif : les sujets qui n'ont pas manifesté de variation glycémique notable lors du test au chlorpropamide ne retireront pas de bénéfice du traitement oral.

Enfin, nous voudrions rappeler qu'un seul test d'exploration glycémique ne peut permettre une conclusion catégorique, car il n'explore qu'un aspect de la glyco-régulation. Avant de porter un diagnostic de para-diabète, qui va peut-être se sanctionner par une thérapeutique de longue durée, il faut s'appuyer sur des éléments cliniques et sur au moins deux des épreuves dynamiques (hyper et hypoglycémie).

C O N C L U S I O N S

Le but de notre étude a été d'apprécier l'intérêt des tests d'hypoglycémie provoquée dans l'exploration dynamique de la glyco-régulation, et l'on sait l'importance de cette régulation constante et précise pour maintenir une glycémie stable, qui permettra une utilisation énergétique optima.

Les deux tests que nous avons utilisés ont été ceux au chlorpropamide et à l'insuline, en injection intra-veineuse, et dont les effets ont été observé en général pendant 3 heures, dans certains cas pendant 4 heures.

Nous avons pratiqué ces épreuves chez cinquante deux sujets, après une hyperglycémie provoquée orale. Nous avons pu ainsi rechercher les perturbations glycémiques éventuelles dans différents groupes d'affections : hypoglycémie, para-diabètes et obésités, diabètes de type I ou II, endocrinopathies (hypophysaire ou surrénale), pancréatite et éthylisme.

Ces deux épreuves sont de réalisation assez aisée pour être utilisées en pratique hospitalière courante. Elles fournissent d'importants arguments dans l'élaboration d'un diagnostic, ou dans l'étude du retentissement d'une affection pouvant altérer l'équilibre glycémique.

Cependant, le test à l'insuline, en raison de ses possibilités non négligeables d'entraîner une importante hypoglycémie clinique, nous semble devoir être réservé à des cas bien précis, comme complément éventuel des autres épreuves dynamiques.

Par contre, le test au chlorpropamide, facile à pratiquer, est très bien toléré de façon habituelle. Il n'entraîne, en général, pas d'hypoglycémie clinique, car le taux de chute glycémique est habituellement modéré (aux environs de 30 %), mais il permet cependant de dissocier différents types de réponse (normale, diabétique, ou para-diabétique).

Ce test nous est apparu, lors de notre étude, avoir plus

d'intérêt en pratique courante que l'épreuve insulinaire. En particulier :

- chez les obèses et les para-diabétiques, la réponse à l'insuline était souvent normale, alors que le chlorpropamide montrait des modifications plus sensibles.
- il en était de même dans l'exploration des syndromes d'hyperfonctionnement anté-hypophysaire.
- enfin, dans les affections entraînant une insuffisance hypophysaire ou surrénale, comme dans l'exploration des hypoglycémies, nous avons noté la meilleure tolérance du sulfonylurée.

Cet intérêt pratique du test au chlorpropamide n'élimine cependant pas l'utilité, dans certains cas, de l'épreuve à l'insuline. D'autre part, comme nous l'avons déjà souligné, ce test sulfamidé seul est insuffisant, et doit être associé à une épreuve d'hyperglycémie, fournissant ainsi des arguments à confronter avec les données de la clinique.

Vu, le 4 Mai 1965
Le Président de Thèse
C. BERNARD - GRIFFITHS

Vu, le 5 Mai 1965
Le DOYEN
R. CUVELIER

Vu et permis d'imprimer
N° 29/65
Clermont-Ferrand, le 6 Mai 1965
Le Recteur
E. LAPALUS

B I B L I O G R A P H I E

- ALBEAUX - FERNET M. et CHABOT J.
 " Exploration fonctionnelle de l'Hypophyse "
 Encycl. M.C., Nut. et End., Tome I, 10017 DIO.

- AZERAD E.
 " Obésité "
 Encycl. Méd - Chir., Mal. Nutrition, 10506.

- AZERAD E. et DREYFUS G.
 " Acromégalie et Diabète "
 La Médecine - Paris - 12 - (1931) - 525 à 529.

-

- BASTENIE P.A. et CONARD V.
 " Essai d'interprétation des épreuves d'hyperglycémie provoquée "
 Revue Française d'études Cliniques et Biologiques - 1957, II, 3, 223.

- BELLENS R.
 " Contribution à l'étude des mécanismes d'action des drogues hypoglycémiantes "
 Acta Endocrinologica, 1961, 38 (Supplementum 61).

- BERNIER J.J., LAMBLING A., DEGREMONT A., TERRIS G. et VIDON N.
 " Comparaison entre l'épreuve d'hyperglycémie orale et l'épreuve d'hyperglycémie intraveineuse "
 Cinquièmes Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, 1964.

- BOUR H., TUTIN M. et PASQUIER P.
 " Alcool et Métabolisme "
 Revue du Praticien, 1965, XV, 6, 637.

- BOYER J., CODACCIONI J.L., et VAGUE J.
 " Note sur les antécédents obstétricaux dans la surcharge adipeuse, le pré-diabète et le diabète "
 Le Diabète, 1963, II, N° 5, 233.

- BRIGANTE J.C., REFORZO MEMBRIVES J.Y., ENRIORI C.L.
 " Accion de la cloropropamida intraveinosa "
 La Prensa Medica Argentina - Vol 48 - N° 50 - 1961.

-

- CAGUET R., DEUIL R. et LAROCHE Cl.
 " Etude critique du mode d'action des Hypoglycémiantes de synthèse "
 Pathol. Biol. 1963, II (2), 214.
- CAMERINI - DAVALOS R.A.
 " Diabète précoce symptomatique, prédiabète "
 Méd. et Hygiène, 12, N° 654, 739.
- CANESSA I., LOPEZ R., VALIENTE S., GARCIA DE LOS ROIS M.
VALLEJOS J. and FERRER E.
 " Investigations of the prediabetic status in obese subjects by comparing the glucose tolerance test and the glycemic curve after the administration of intravenous tolbutamide "
 4e Congrès Fédér. Intern. du Diabète, Tome I, Genève, 10-7-1961.
- CANIVET J.
 " Le Glucagon, hormone Hypoglycémiant "
 La Revue de Médecine, Janvier 1964, P. 53.
- CANIVET J. et ROUX P.
 " Le traitement du diabète sucré. Données statistiques d'après un relevé de 1.190 cas "
 Pr. Méd. 1962, 70 (44), 2.038.
- CHIMENES H.
 " Acquisitions récentes concernant les hypoglycémies spontanées "
 Les Cahiers du Coll. de Méd. des Hôp. de Paris, 1962, 3(8), 563.
- COLWELL A.R., COLWELL J.A.
 " Pancreatic action of the sulfonylureas "
 J. Lab. Clin. Méd., 53, 376, 1959.
- CONN J.W.
 " Diagnostic de l'hypoglycémie spontanée "
 Journ. Amer. Méd. Assoc., 1947, 134, 2, p. 130.
- CONN J.W.
 " The prediabetic state in man. Definition, interpretation and implications "
 Diabetes, 7, 347, 1958.
- CRAIG J., MILLER M., MILLS F. and NICKERSON N.
 "A comparison of the acute hypoglycemic potencies of tolbutamide and chlorpropamide "
 Ann. N.Y. Acad. Sciences, 1959, 74, 618.

- CREUTZFELDT W., WILLE K. und KAUP H.
" Belastungen mit glucose, Insulin und Tolbutamid "
Dtsch. Med. Wschr., 1962, 43, 2189.
- CROISILLE M.
" Contribution à l'étude de la Lithiase pancréatique "
Thèse Doct. Méd., Lyon 1964.
-
- DECOURT J. et Collab.
" Obésité et glandes endocrines - Symposium sur l'Obésité "
Path. et Biol., 1957, 5, 1594 - 1786.
- DEROT M.
" Diabète et Maladies de la Nutrition "
I vol. Editions Médicales Flammarion à révision annuelle.
- DEROT M. et DOUSSET A.
" Exploration fonctionnelle du pancréas insulaire "
IIIes Journées ann. de Diabétologie de l'Hôtel -Dieu, 1962, 101.
- DEROT M., KALLAL Z. et DOUSSET A.
" Classification des états prédiabétiques "
Le Diabète, 1963, 11, (1), 34.
- DEUIL R.
" Le traitement du Diabète par les Hypoglycémiantes oraux "
Revue du Praticien 1959, IX, 28, 2985.
- DOUSSET A.
" Les épreuves fonctionnelles dans l'hypoglycémie "
Gaz. Méd. Fr., 1963, 70, 801.
- DOUSSET A. et KALLAL Z.
" Du Diagnostic biologique du prédiabète "
Le Diabète, 7 - 1962, 237.
- DUIZEND M.
"Le dépistage précoce du Diabète. Nouvelles épreuves fonctionnelles"
La Clinique, 1961, LVI, 563, 471.
-
- ELEWAUT A. et DE LOOSE F.
"Le test de tolérance au Chlorpropamide intra-veineux "
Acta Clinica Belgica, XVII, 1962, fasc. 6, 450 à 456.
-

- FAJANS S.S. , SCHNEIDER J.M. , SCHTEINGART D.E. et CONN J.W.
 "The diagnostic value of sodium tolbutamide in hypoglycemic states "
 J. Clin. Endocrin. 1961, 21, 371 - 386.

- FLOYD J.C. , FAJANS S.S. , KNOPF R.F. et CONN J.W.
 "Plasma insulin in organic hyperinsulinism : Comparative effect of
 Tolbutamide, leucine and glucose "
 Journal of Clin. End. Met. , 1964, 24, 747.

-

- GENNES (L. de)
 " Maladies des glandes endocrines "
 I vol. Editions Médicales Flammarion à révision annuelle.

- GENNES (L. de), JUNGERS P. , SALTIEL H. , MERCADIER M. et
 DECOURT J.
 "Sur les méthodes de diagnostic des hypoglycémies par adénome
 langerhansien "
 Presse Méd. , 71, 1963, 1708 et 1735.

- GUENIOT M. et CHUAT J.C.
 "L'hypoglycémie provoquée, test de sulfamido-sensibilité du diabète"
 Presse Médicale, 1965, 73, 22, 1293.

- GUILLEMAN P.
 " Les médicaments hypoglycémiants actifs per os "
 Revue du Praticien, 1961, XI, 10, 1067.

- GUINET P. et COLL.
 "Etude d'un nouveau sulfamide hypoglycémiant oral, le P. 607 ou
 Chlorpropamide "
 Revue Lyonnaise de Médecine, 30 - 3 - 1960, p. 327.

- GUINET P. , TOURNIAIRE J. et LEVRAT R.
 "L'épreuve au Tolbutamide intraveineux - Expérience personnelle "
 Le Diabète 1963, 11, 1, 69 - 73.

-

- HABICHT J.P. et CONSTAM G.R.
 "The intravenous tolbutamide response test in the diagnosis of
 diabetes Mellitus "
 4e Congrès Feder. Inter. du Diabète, VI, I, Genève, 10 - 7-1961.

— HOFFMAN W.S.

"A rapid photoelectric method for the determination of glucose in blood and urine "

J. Biol. Chem., 120, 51, 1937.

— HOUSSAY B.A.

"Rôle des glandes endocrines dans le diabète expérimental "

Médecine et Hygiène, 1961, N° 511, p. 578.

— KALLAL Z.

"L'épreuve d'hypoglycémie provoquée par l'injection intra-veineuse de sulfamides chez l'homme "

Thèse Doct. Méd., Paris 1961.

— KAPLAN N.K.

"The intravenous tolbutamide test in the evaluation of abnormal carbohydrate metabolism "

American Diabetes Association, 20 th annual meeting, June 11-12-1960

— KISSEL P., DEBRY G., GUIBERT A. et VITTE J.P.

"Résultats du traitement de 160 diabétiques par le Chlorpropamide "

Pr. Méd. 1961, 69, 52, 2.365.

— LANGERON L. et MICHAUX P.

"Hypoglycémie et insuffisance cortico-surrénale "

Ann. Endocrinol., 1951, 12, 752.

— LATASTE J. et NEVEUX J.Y.

" Les pancréatites chroniques avec hypoglycémie sévère "

Presse Méd., 72, 389, 1964.

— LEBON J., GROSS A. et CLAUDE R.

"Rôle de l'hypothalamus dans la régulation glycémique "

Algérie Médicale 1957, Vol.61, N°3, p. 263 - 268.

— LEFEBVRE P., CONINX P. et OGER A.

"Réponse glycémique à l'injection intra-veineuse de Chlorpropamide"

Revue Médicale de Liège, Vol. XVIII, 1963, N°22, p; 725 - 730.

— LEGER L. et MAGDELEINE M.

"Exploration de l'équilibre glycémique par le test au Tolbutamide intra-veineux "

Pr. Méd. 1962, 70, 51, 2.455 - 2.456.

- LESTRADET H.
 " Diabète sucré "
 V/1962. Encycl. Méd. Chir. Glandes End. , Nutrition, 10. 508 A10 à 50.
- LESTRADET H.
 " La place du Tolbutamide en pédiatrie "
 Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu 1962, 151. I volume, Editions Médicales Flammarion.
- LESTRADET H.
 "Réflexions sur la fréquence du diabète sucré et sa prophylaxie "
 Pr. Méd. 1963, 71, 9, 451.
- LESTRADET H.
 " La régulation de la Glycémie "
 Presse Méd., 1965, 73, 4, 189.
- LEVINE R. et GOLDSTEIN M.S.
 " On the mechanism of action of insulin "
 Recent progress in Hormone Research, 1955, 11, 343.
- LINQUETTE M., FOSSATI P., GASNAULT J.P. et LUEZ G.
 " Le test au Chlorpropamide dans les hypoglycémies "
 Société de Médecine du Nord. 25-10-1963. Lille Médical. 1963.
- LINQUETTE M., FOSSATI P., GASNAULT J.P., BELBENOIT C. et MAY J.P.
 "Le test au chlorpropamide intraveineux : son intérêt en clinique "
 Société de Médecine du Nord, mai 1963. Lille Médical 1963.
- LINQUETTE M., FOSSATI P., GASNAULT J.P. et RACADOT A.
 "Le test au Chlorpropamide intraveineux : réponses précoces et tardives "
 Le Diabète - Février 1964, N° 2, p; 69 à 76.
- LOUBATIERES A.
 "Analyse de l'action béta-cytotrope des sulfamides hypoglycémiants"
 Presse Méd. 1960, 68, 1421 - 1424 et 1441 - 1444.
- LOUBATIERES A., ALRIC R. et MARIANI M.M.
 "Expériences récentes concernant l'action anti-diabétique des sulfamides hypoglycémiants. Inhibition de l'action diabétogène de l'hormone de croissance par la tolbutamide "
 Actual. Edocrinol. Journées Endocrin. de la Pitié, 20 - 6 - 1961, 319.

- LOUBATIERES A., FRUTEAU de LACLOS C., MARIANI M.M. et SASSINE A.

"Effets de l'administration prolongée de sulfamide hypoglycémiant sur le chien incomplètement dépancréaté, "greffé", ou porteur d'un petit pancréas conservé "in-situ".
Le Diabète 1963, 11, 25.

- LOUSSOUARN J.M. et VACHON F.G.

" Le Panhypopituitarisme du diabétique "
La Clinique, 1961, LVI, 563, 493.

- LUBETZKI J. et FRIEDLER D.

" Exploration du métabolisme glucidique "
Revue du Praticien, 1964, XIV, 34, 173.

- MACABIES J.

" La régulation de la glycémie "
Physiologie de Charles KAYSER, Tome I, p: 887. Ed. Méd. Flammarion.

- MAUGARD A.

"Variations de la Glycémie chez les alcooliques "
Thèse Doct. Méd., Paris, 1963.

- MERKLEN F.P. et BERTHAUX P.

" La régulation de la Glycémie "
Revue du Praticien 1957, VII, 26, 2829.

- MIROUZE J.

" L'effet SOMOGYI - Documents originaux "
IIIe journées annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, 1962.

- MIROUZE J., JAFFIOL C., SANY C. et SATTINGHER A.

"Hypoglycémie provoquée insulinique - Etude analytique par enregistrement continu - Données nouvelles d'interprétation "
Le Diabète. 1963.

- MONACO R.N., ANDERSON G.P. et KAULBACH M.

"Sensibilité à l'insuline dans l'hyper-insulinisme organique. Diagnostic de l'Insulinisme "
Metabolism, 1959, 8, N° I, 49 - 60.

— POTE W.W.H. and BROWN K.

"Experience with intravenous tolbutamide response tests in individuals with a family history of diabetes "
4e Congrès Feder. Inter. du Diabète, Vol. I, Genève, 10-7-1961.

— RATHERY M.

" Les épreuves d'hyperglycémie provoquée "
Revue du Praticien V - 1955 (II mai) - N° 14 - p. 1463 - 1466.

— RATHERY M.

" Les épreuves d'hypoglycémie provoquée "
Revue du Praticien VI - 1956 (21 février) - N° 6 - p. 642 - 644.

— RODRIGUEZ - MINON J. L.

" Influences endocrines dans le diabète "
Vémes journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, 1964.

— ROUX M.

"Contribution à l'étude du rôle du diencéphale dans l'étiologie et l'évolution de certains diabètes sucrés "
Thèse Doct. Méd., Clermont - Fd., 1965.

— SENDRAIL M.

"Diagnostic des hypoglycémies chroniques, et indications thérapeutiques "
Revue du Praticien VII - 1957 - N° 26 - p. 2845 - 2858.

— SIGNORELLI S.

"Tolerance for alcohol in patients on chlorpropamide "
ANN. N.Y. Acad. Sci., 74, 900, 1959.

— SOSKIN S. et LEVINE R.

"Relationship between the blood sugar level and the rate of sugar utilization, affecting the theories of diabetes "
Am. J. Physiol., 1937, 120, p. 761.

— STEINKE J., CAMERINS R., MARBLE A. and RENOLDS A. E.

"Elevated levels of serum insulin like activity as measured with adipose tissue in early intreated diabetes and prediabetes "
Met. Clin. and Exp. 1961, 10 (9), 707.

— STEWART G. A.

" Méthodes de dosage de l'insuline "
But. Med. Bull., 1960, 16, N° 3, 196 - 201.

- SUSSMAN K.E., CROUT J.R. and MARBLE A.

"Failure of warning in insulin-induced hypoglycemic reactions "
Diabetes 1963, 12, 38.

- UHRY P.

" Le diabète des acromégales "
I vol. Masson, 1956.

- UHRY P. et COHEN A.

" Les comas hypo-glycémiques "
Revue du Praticien 1962, XII, 1, 69.

- UNGER R.H. and MADISON L.L.

"The intravenous tolbutamide response test in the diagnostic of
mild diabetes "
Journ. of Clin. Invest. 1958, 37, 627 - 671.

- UNGER R.H. and MADISON L.L.

"Comparison of response to intravenously administered sodium
tolbutamide in mild diabetic and nondiabetic subjects "
J. Clin. Invest., 1958, 37, 5.

- VAGUE J.

" De la surcharge adipeuse au diabète commun de l'adulte "
Pr. Médicale 1957, 65, 637 - 639.

- VAGUE J., PASTOR J., GARRIGUES J.C., CODACCIONI J.L.,
TEITELBAUM M., HEMASTI H. et GODEFROY G.

"Etude comparative des épreuves d'hyperglycémie provoquée par
voie orale, par voie veineuse et après cortisone "
Le Diabète 1963, 11 (1), 59.

- WAHL M.

"Interprétation de quelques données récentes sur la régulation contre-
insulinique et sur les mécanismes des effets thérapeutiques des hypo-
glycémifiants soufrés "
Presse Médicale 1963, 71 (32), 1.600 - 1.602.

- WILLIAMS R.H.

" Textboock of Endocrinology "
Ed. Saunders, Philadelphia and London.

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	p.	1
<u>CHAPITRE I</u>	p.	3
Régulation de la glycémie		
<u>CHAPITRE II</u>	p.	15
Procédés d'exploration de l'équilibre glycémique		
<u>CHAPITRE III</u>		
Etude de deux tests d'hypoglycémie provoquée.....	p.	25
Résultats chez le sujet normal.....		28
Résultats dans les affections étudiées.....		33
Remarques.....		50
<u>CONCLUSIONS</u>	p	53
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	p.	I

